

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-500406

(P2010-500406A)

(43) 公表日 平成22年1月7日(2010.1.7)

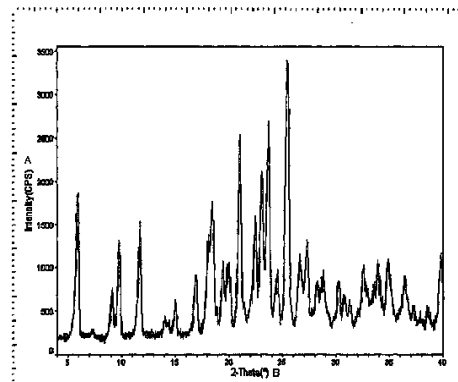
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 413/04 (2006.01)	C07D 413/04 C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	4 C 0 8 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/16	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 46 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-524638 (P2009-524638)	(71) 出願人	596129215
(86) (22) 出願日	平成19年8月10日 (2007. 8. 10)		シェーリング コーポレイション
(85) 翻訳文提出日	平成21年3月25日 (2009. 3. 25)		Schering Corporation
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/017848		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(87) 国際公開番号	W02008/021271		033-0530, ケニルワース, ギャロ
(87) 国際公開日	平成20年2月21日 (2008. 2. 21)		ッピング ヒル ロード 2000
(31) 優先権主張番号	60/837, 661	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成18年8月14日 (2006. 8. 14)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 5 - (1 (S) - アミノ - 2 - ヒドロキシエチル) - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) - メチル] - 2 - [8 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 - キノリン] - 4 - オキサゾールカルボキサミド

(57) 【要約】

式 I によって表される化合物 5 - (1 (S) - アミノ - 2 - ヒドロキシエチル) - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) - メチル] - 2 - [8 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 - キノリン] - 4 - オキサゾールカルボキサミドのマレイン酸塩、トシル酸塩、フマル酸塩、およびシュウ酸塩と、その調製方法とが開示されている。本発明は、5 - (1 (S) - アミノ - 2 - ヒドロキシエチル) - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) - メチル] - 2 - [8 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 - キノリン] - 4 - オキサゾールカルボキサミドである、医薬品として有用な塩と、医薬品として有用な塩を合成する新規な方法とに関する。

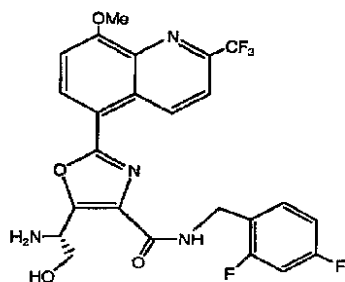


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

結晶性マレイン酸一水和物塩形態Ⅰ、結晶性トシル酸水和物塩形態Ⅰ、結晶性フマル酸塩形態、および結晶性シュウ酸塩形態から選択された、化合物Ⅰの結晶性塩形態

【化 9】



式 I

10

【請求項 2】

結晶性マレイン酸一水和物塩形態Ⅰである、請求項 1 に記載の結晶性塩形態。

【請求項 3】

(a) 少なくとも 50 体積 % の i - プロパノールを含む混合イソプロパノール / 水溶媒中に、式 I の遊離塩基化合物を一定分量懸濁させるステップであって、懸濁させた材料と溶媒との比が、重量 (g) / 体積 (ml) を単位とした場合に少なくとも約 1 : 8 であるステップと、

20

(b) ステップ「a」で調製された懸濁液を、少なくとも 50 まで加熱するステップと、

(c) ステップ「b」で調製された加熱された懸濁液と、少なくとも 1 当量のマレイン酸を溶解するのに十分な量の混合溶媒に溶解することによって作製された溶液とを、10 分間にわたって混合するステップであって、この混合溶媒が、50 体積 % の i - プロパノールおよび 50 体積 % の水を含むステップと、

(d) 溶液の温度を少なくとも約 50 の温度に維持しながら、ステップ「c」からの混合物を濾過して溶液を得るステップと、

30

(e) 混合物を少なくとも約 50 の温度に維持しながら、ステップ「d」からの濾液に、ステップ「a」で使用された水の体積に基づきさらに約 1.25 体積の水を 10 分間にわたって添加するステップと、

(f) ステップ「e」からの溶液を、30 分間にわたって約 40 まで冷却し、それによって沈殿物スラリーを形成するステップと、

(g) ステップ「f」からのスラリーを、約 40 の温度で第 1 の時間にわたり攪拌し、その後、スラリーを 2 時間にわたって 5 まで冷却するステップと、

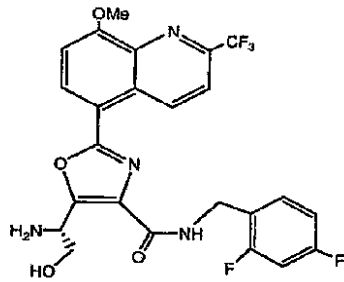
(h) 必要に応じて、ステップ「g」で沈殿した固形分を収集し、少なくとも 66 体積 % のイソプロパノールを含有する混合イソプロパノール / 水溶媒中で洗浄するステップと、

40

(i) 必要に応じて、ステップ「h」で得られた固形分を真空炉内で、55 で 5 時間乾燥するステップと

を含む、式 I の化合物の結晶性マレイン酸一水和物塩形態を作製するための方法

【化 10】



式 I

10

【請求項 4】

図 10 の赤外線スペクトルによって特徴付けられ、回折角 (2θ、全ての値は ± 0.2 の精度を反映する)、格子面「d」間隔 (オングストローム)、および相対ピーク強度 (「RI」) で表される表 I に示された X 線粉末回折パターンによってさらに特徴付けられる、5 - (1 (S) - アミノ - 2 - ヒドロキシエチル) - N - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) - メチル] - 2 - [8 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 - キノリン] - 4 - オキサゾールカルボキサミドのマレイン酸塩の結晶性マレイン酸一水和物塩形態 I

【表 1 A】

20

表 I

回折角	(2θ, ± 0.2)	RI	格子面間隔	(Å ± 0.04)
6.5		強い	13.59	
7.5		非常に強い	11.78	
21.2		非常に強い	4.19	
27.2		非常に強い	3.28	

30

【請求項 5】

(a) (1) 式 I の遊離塩基化合物の一定分量を、懸濁させる式 I の化合物 1 g に対して少なくとも 10 ml のアセトニトリル中に懸濁させるステップ、

(2) ステップ「a」で調製された懸濁液を、少なくとも約 60 の温度まで加熱するステップ、

(3) 少なくとも 1 当量のトルエンスルホン酸を、懸濁液中に混合するステップ、

(4) ステップ「c」で調製された混合物を、少なくとも約 70 に加熱して、溶液を得るステップ、

(5) t - ブチルメチルエーテルを、混合物中のアセトニトリル：t - ブチルメチルエーテルが 13：8 の比をもたらす量で、ステップ「d」で調製された高温溶液中に少なくとも 20 分間にわたって混合するステップ、および

40

(6) 混合物を、周囲温度で少なくとも約 2 時間にわたり冷却し、式 I の化合物の結晶性無水トリスルホン酸塩を沈殿させるステップ

によって、結晶性トリスルホン酸無水塩を調製するステップと、

(b) ステップ「a (6)」で調製された沈殿物の塩の一定分量を収集し、そして第 1 の固体スカムを生成するのに必要な期間にわたり、ある量の水と一緒に合わせて水 6 ml / 塩 1 g の比を得るステップと、

(c) ステップ「b」で生成された固体スカムを、ステップ「b」で使用された水の量の 1.66 倍に等しい水の量でスラリー化するステップと、

(d) ステップ「c」で調製されたスラリーを、湿潤ケーキを生成するのに必要な時間

50

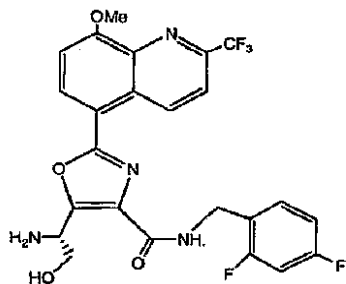
にわたり攪拌するステップと、

(e) ステップ「c」で添加された水の3倍量をさらに添加して、ステップ「d」で生成された湿潤ケーキで第2のスラリーを形成し、スラリーを5日間攪拌するステップと、

(f) 周囲温度の真空中で、ステップ「e」で生成されたスラリーからの固形分を乾燥し、それによって、式Iの化合物のトシル酸水和物形態I塩形態を生成するステップと

を含む、式Iの化合物の結晶性トシル酸水和物塩形態Iを作製するための方法

【化11】



式 I

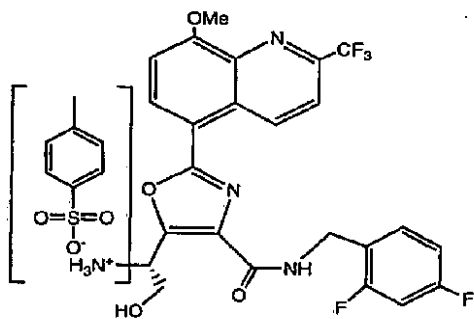
10

【請求項6】

請求項5に記載の方法によって作製された、式IVの5-(1(S)-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)-メチル]-2-[8-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-5-キノリン]-4-オキサゾールカルボキサミド化合物の結晶性トシル酸水和物塩形態Iであって、

20

【化12】



式 IV

30

図11に示される赤外線スペクトルと、回折角(2θ、全ての値は±0.2の精度を反映する)、格子面「d」間隔(オングストローム)、および相対ピーク強度(「RI」)に関して表された表IIに示されるX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、結晶性トシル酸水和物塩形態I

【表2A】

表 II

回折角	(2θ, ±0.2)	RI	格子面間隔	(Å ±0.04)
5.2		弱い	16.98	
12.5		中	7.08	
20.0		弱い	4.44	
26.3		強い	3.39	

40

【請求項7】

(a) アセトニトリル50ml中に、式Iの構造を有する遊離塩基化合物の一定分量を懸濁させるステップと、

(b) ステップ「a」で形成された懸濁液を、約60℃まで加熱するステップと、

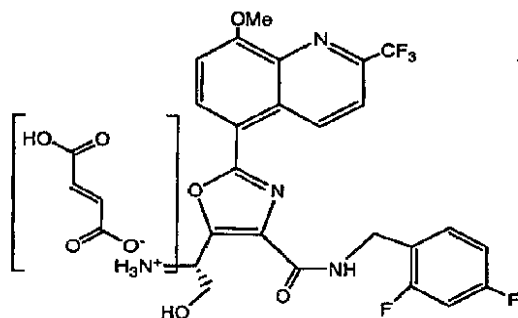
50

(c) 加熱された懸濁液と、少なくとも 1 当量のフマル酸とを混合するステップと、
(d) ステップ「c」で調製された混合物を、懸濁材料が溶解する温度にまで加熱するステップと、

(e) ステップ「d」で調製された溶液を、約 2 時間にわたり周囲温度まで冷却して、沈殿物を得るステップと、

(f) 沈殿物を収集し、約 50 の温度の真空炉内で乾燥するステップと
を含む、式 V の構造を有する 5 - (1 (S) - アミノ - 2 - ヒドロキシエチル) - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) - メチル] - 2 - [8 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 - キノリン] - 4 - オキサゾールカルボキサミドフマル酸塩化合物の結晶性フマル酸塩形態を作製するための方法

【化 13】



式 V

【請求項 8】

前記加熱ステップ「d」において、混合物が少なくとも約 80 の温度に加熱され、冷却ステップ「e」において、周囲温度が約 25 である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

回折角 (2θ、全ての値は ± 0.2 の精度を反映する)、格子面「d」間隔 (オングストローム)、および相対ピーク強度 (「RI」) に関して表された表 III に示される X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、上述の方法により調製された式 V の 5 - (1 (S) - アミノ - 2 - ヒドロキシエチル) - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) - メチル] - 2 - [8 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 - キノリン] - 4 - オキサゾールカルボキサミドの結晶性フマル酸塩形態

【表 3 A】

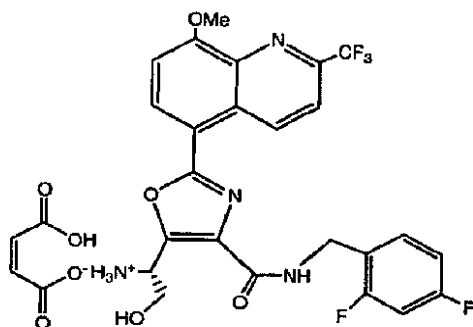
表 III

回折角	(2θ, ± 0.2)	RI	格子面間隔	(Å ± 0.04)
8.0		強い		11.04
19.9		中		4.46
22.5		中		3.95
25.6		中		3.48

【請求項 10】

請求項 3 に記載の方法によって生成された式 II のマレイン酸塩化合物から作製される、請求項 4 に記載の結晶性マレイン酸一水和物塩形態 I

【化 1 4】



式 II

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本特許出願は、一般に、医薬品として有用な塩と、医薬品として有用な塩を調製する新規な方法とに関する。詳細には、5 - (1(S) - アミノ - 2 - ヒドロキシエチル) - N - [(2,4 - ジフルオロフェニル) - メチル] - 2 - [8 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 - キノリン] - 4 - オキサゾールカルボキサミドである、医薬品として有用な塩と、医薬品として有用な塩を合成する新規な方法とに関する。

20

【背景技術】

【0002】

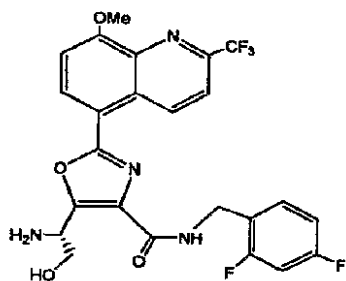
(発明の背景)

5 - (1(S) - アミノ - 2 - ヒドロキシエチル) - N - [(2,4 - ジフルオロフェニル) - メチル] - 2 - [8 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 - キノリン] - 4 - オキサゾールカルボキサミド(式 I の化合物)の調製は、その全体が本明細書に組み込まれている2005年5月16日出願の、特許文献1('009号公報)に開示されている。

30

【0003】

【化 1】



式 I

40

式 I の化合物を含めた '009 号公報に開示されている新規な化合物は、PDE - 4 阻害剤化合物として分類され、炎症状態、例えば COPD や喘息などの治療に有用な治療薬である。

【0004】

'009 号公報に報告されているように、式 I の化合物は、TLC および LC / MS 技法によって特徴付けられた。'009 号公報に記載された手順は、結晶性固体塩酸性塩の形をとる式 I の化合物をもたらした。しかし、この方法によって単離された塩酸性塩形態は、吸湿性が高く、薬剤に加工することが難しくなる。

【0005】

50

一般に、治療活性を有することが確認された化合物は、医薬品として使用するために、非常に純度の高い形で提供されなければならない。さらに、医薬品としての使用を目的とした化合物は、薬剤に組み込むために容易に処理されるような形で提供することも望ましい。薬剤に組み込まれた形の化合物は、化学分解に耐性を示す十分堅牢な特徴を有し、それによって薬剤に長い貯蔵寿命が与えられることも望ましい。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第2005/116009号パンフレット

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

(目的)

前述の事項を考慮すると、求められているものは、純度の高い形で治療薬を提供するのに役立つ治療薬の形である。また、処理されかつ貯蔵される環境条件下で分解に対して堅牢な治療薬の形も求められている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

(発明の要旨)

これらおよびその他の目的は、本発明によって有利に提供され、その一態様において式Iの化合物は、結晶性の、周囲環境で安定な、必要に応じて内部に1種または複数の溶媒分子を組み込んだ塩形態、例えば結晶性一水和物の形で提供される。いくつかの実施形態では、塩形態の化合物Iは、マレイン酸塩形態、トシル酸塩形態、フマル酸塩形態、およびシュウ酸塩形態から選択される。いくつかの実施形態では、化合物Iの好ましい塩形態が、マレイン酸一水和物塩である。

20

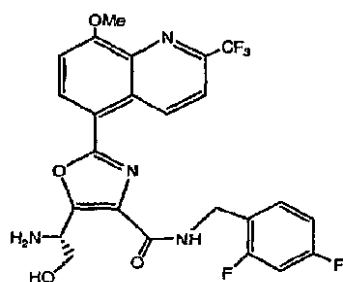
【0009】

本発明の一態様は、結晶性マレイン酸一水和物塩形態の、式Iの化合物を提供するための方法であり、

【0010】

【化2】

30



式 I

この方法は、

(a) 少なくとも50体積%のi-プロパノールを含む混合イソプロパノール/水溶媒中に、式Iの遊離塩基化合物を一定分量懸濁させるステップであって、この懸濁した材料と溶媒との比が、重量(g)/体積(ml)を単位とした場合に少なくとも約1:8であるステップと、

40

(b) ステップ「a」で調製された懸濁液を、少なくとも50℃まで加熱するステップと、

(c) ステップ「b」で調製された加熱された懸濁液と、少なくとも1当量のマレイン酸を溶解するのに十分な量の混合溶媒に溶解することによって作製された溶液とを、10分間にわたって混合するステップであって、この混合溶媒が、50体積%のi-プロパノールおよび50体積%の水を含むステップと、

(d) 溶液の温度を少なくとも約50℃の温度に維持しながら、ステップ「c」からの混

50

合物を濾過して溶液を得るステップと、

(e) 混合物を少なくとも約 50 の温度に維持しながら、ステップ「d」からの濾液に、ステップ「a」で使用した水の体積に基づきさらに約 1.25 体積の水を 10 分間にわたって添加するステップと、

(f) ステップ「e」からの溶液を、30 分間にわたって約 40 まで冷却し、それによって沈殿物スラリーを形成するステップと、

(g) ステップ「f」からのスラリーを、約 40 の温度で第 1 の時間にわたり攪拌し、その後、スラリーを 2 時間にわたって 5 まで冷却するステップと、

(h) 必要に応じて、ステップ「g」で沈殿した固形分を収集し、この固形分を、少なくとも 66 体積%のイソプロパノールを含有する混合イソプロパノール/水溶媒中で洗浄するステップと、

(i) 必要に応じて、ステップ「h」で得られた固形分を真空炉内で、55 で 5 時間乾燥するステップと

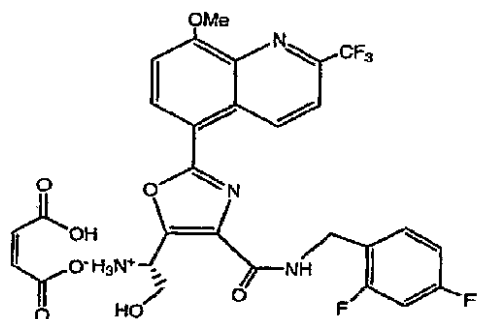
を含む。

【0011】

本発明の別の態様は、上述の発明による 5 - (1(S) - アミノ - 2 - ヒドロキシエチル) - N - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) - メチル] - 2 - [8 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 - キノリン] - 4 - オキサゾールカルボキサミドの結晶性マレイン酸一水和物塩 (式 II のマレイン酸一水和物化合物) であり、この塩は、

【0012】

【化 3 - 1】



式 II

下記の化学シフトデータを与えるプロトン NMR 分析 (^1H NMR、400 MHz、DMSO) によって特徴付けられ、

【0013】

【化 3 - 2】

10.17 (d, 1H), 9.40 (t, 1H), 8.30 (b, 3H),

8.5 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H),

6.02 (s, 2H), 5.65 (b, 1H), 5.15 (t, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.90 (m, 2H),

この結晶性形態は、図 10 に概略的に示される赤外線スペクトルと、回折角 (2 θ で、全ての値は ± 0.2 の精度を反映している)、格子「d」間隔 (単位: オングストローム)、および相対ピーク強度 (「RI」) に関して表された表 I に示される X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0014】

【表 1】

表 1

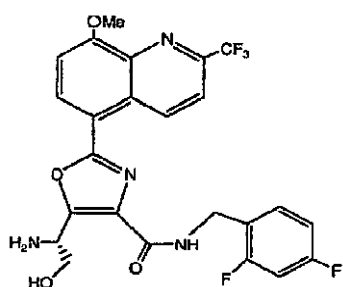
回折角 ($2\theta, \pm 0.2$)	RI	格子面間隔 ($\text{\AA} \pm 0.04$)
6.5	強い	13.59
7.5	非常に強い	11.78
21.2	非常に強い	4.19
27.2	非常に強い	3.28

10

本発明の一態様は、式 I の化合物の、結晶性トシル酸水和物塩形態 I を提供するための方法であり、

【0015】

【化 4】



式 I

20

この方法は、

(a) (1) 式 I の遊離塩基化合物の一定分量を、懸濁させる式 I の化合物 1 g に対して少なくとも 10 ml のアセトニトリル中に、懸濁させるステップ、

(2) ステップ「a」で調製された懸濁液を、少なくとも約 60 の温度まで加熱するステップ、

30

(3) 少なくとも 1 当量のトルエンスルホン酸を、懸濁液中に混合するステップ、

(4) ステップ「c」で調製された混合物を、少なくとも約 70 に加熱して、溶液を得るステップ、

(5) t - ブチルメチルエーテルを、混合物中のアセトニトリル：t - ブチルメチルエーテルが 13：8 の比をもたらす量で、ステップ「d」で調製された高温溶液中に少なくとも 20 分間にわたって混合するステップ、

(6) 混合物を、周囲温度で少なくとも約 2 時間にわたり冷却し、式 I の化合物の結晶性無水トルエンスルホン酸（トシル酸）塩を沈殿させるステップ

によって、無水結晶性トシル酸塩を調製するステップと、

(b) ステップ「a (6)」で調製された沈殿物の塩の一定分量を収集し、第 1 の固体スカムを生成するのに必要な期間にわたり、ある量の水と一緒に合わせて水 6 ml / 塩 1 g の比を得るステップと、

40

(c) ステップ「b」で生成された固体スカムを、ステップ「b」で使用された水の量の 1.66 倍に等しい量の水でスラリー化するステップと、

(d) ステップ「c」で調製されたスラリーを、湿潤ケーキを生成するのに必要な時間にわたり攪拌するステップと、

(e) ステップ「c」で添加された水の量の 3 倍量をさらに添加して、ステップ「d」で生成された湿潤ケーキで第 2 のスラリーを形成し、スラリーを 5 日間攪拌するステップと

(f) 周囲温度の真空中で、ステップ「e」で生成されたスラリーからの固形分を乾燥し

50

、それによって、式 I の化合物のトルエンスルホン酸水和物形態 I 塩形態を生成するステップとを含む。

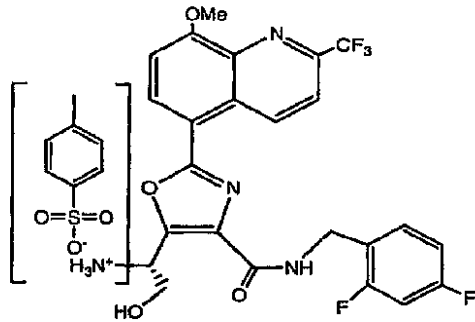
【 0 0 1 6 】

本発明の別の態様は、上述の手順に従って、5 - (1 (S) - アミノ - 2 - ヒドロキシエチル) - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) - メチル] - 2 - [8 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 - キノリン] - 4 - オキサゾールカルボキサミドの結晶性トシル酸水和物塩形態 I (式 I V のトシル酸三水和化合物) を提供することであり、

【 0 0 1 7 】

【 化 5 】

10



式 IV

20

この結晶性塩形態は、図 1 1 に概略的に示される赤外線スペクトルと、回折角 (2 θ で、全ての値は ± 0 . 2 の精度を反映している) 、格子「 d 」間隔 (単位 : オングストローム) 、および相対ピーク強度 (「 R I 」) に関して表された表 I I に示される X 線粉末回折パターンとによって、特徴付けられる。

【 0 0 1 8 】

【 表 2 】

表 II

回折角	(2θ, ± 0.2)	RI	格子面間隔	(Å ± 0.04)
5.2		弱い		16.98
12.5		中		7.08
20.0		弱い		4.44
26.3		強い		3.39

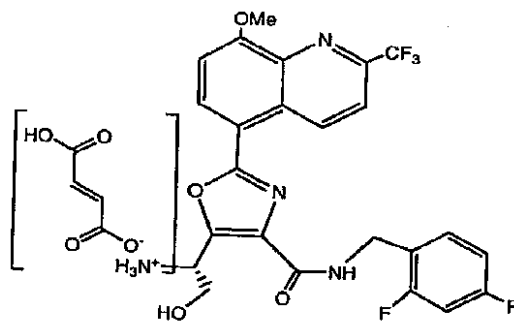
30

本発明の別の態様は、5 - (1 (S) - アミノ - 2 - ヒドロキシエチル) - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) - メチル] - 2 - [8 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 - キノリン] - 4 - オキサゾールカルボキサミドの結晶性フマル酸塩形態 (式 V の構造を有するフマル酸塩化合物) を調製するための方法であり、

【 0 0 1 9 】

40

【化 6】



式 V

10

この方法は、

- (a) アセトニトリル 50 ml 中に、式 I の構造を有する遊離塩基化合物の一定分量を懸濁させるステップと、
- (b) ステップ「a」で形成された懸濁液を、約 60℃ まで加熱するステップと、
- (c) 加熱された懸濁液と、少なくとも 1 当量のフマル酸とを混合するステップと、
- (d) ステップ「c」で調製された混合物を、懸濁した材料が溶解する温度にまで加熱するステップと、
- (e) ステップ「d」で調製された溶液を、約 2 時間にわたり周囲温度まで冷却して、沈殿物を得るステップと、
- (f) 沈殿物を収集し、約 50℃ の温度の真空炉内で乾燥するステップとを含む。

20

【0020】

いくつかの実施形態では、ステップ「d」の混合物は、少なくとも約 80℃ まで加熱することが好ましい。いくつかの実施形態では、好ましい周囲温度は約 25℃ である。

【0021】

本発明の別の態様は、上述の方法により調製された、5-(1(S)-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)-メチル]-2-[8-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-5-キノリン]-4-オキサゾールカルボキサミドの結晶性フマル酸塩形態を提供することであり、この結晶性形態は、回折角(2θ)で、全ての値は±0.2の精度を反映している)、格子「d」間隔(単位:オングストローム)、および相対ピーク強度(「RI」)に関して表された表 III に示される X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0022】

【表 3】

表 III

回折角	(2θ, ±0.2)	RI	格子面間隔	(Å ±0.04)
8.0		強い		11.04
19.9		中		4.46
22.5		中		3.95
25.6		中		3.48

40

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図 1】式 I の化合物の結晶性無水マレイン酸塩形態の、特性 X 線粉末回折パターンを表す図である [縦軸: 強度 CPS、カウント(平方根); 横軸: 2θ (度)]。

【図 2】式 I の化合物の結晶性無水マレイン酸塩形態の、特性示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを表す図である [縦軸: 熱流 (cal / 秒 / g); 横軸: 温度 (℃)]。

50

【図 3】式 I の化合物の結晶性無水マレイン酸塩形態の、熱重量分析 (TGA) を表す図である [横軸 ; 温度、 、 縦軸 ; サンプル中の重量損失 %]。

【図 4】式 I の化合物の、結晶性マレイン酸一水和物形態 I 塩形態の、特性 X 線粉末回折パターンを表す図である [縦軸 : 強度 CPS、カウント (平方根) ; 横軸 : 2θ (度)]

【図 5 a】加熱速度 10 / 分で得られた、式 I の化合物の結晶性マレイン酸一水和物形態 I 塩形態の、特性示差走査熱量分析 (DSC) サーモグラムを表す図である [縦軸 ; 熱流 (cal / 秒 / g) ; 横軸 : 温度 ()]。

【図 5 b】加熱速度 2 / 分で得られた、式 I の化合物の結晶性マレイン酸一水和物形態 I 塩形態の、特性示差走査熱量分析 (DSC) サーモグラムを表す図である [縦軸 ; 熱流 (cal / 秒 / g) ; 横軸 : 温度 ()]。

【図 6】式 I の化合物の、結晶性マレイン酸一水和物形態 I 塩形態の、特性熱重量分析 (TGA) を表す図である [横軸 ; 温度、 、 縦軸 ; サンプル中の重量損失 %]。

【図 7】式 I の化合物の、結晶性マレイン酸一水和物形態 2 塩形態の、特性 X 線粉末回折パターンを表す図である [縦軸 : 強度 CPS、カウント (平方根) ; 横軸 : 2θ (度)]

【図 8】式 I I の化合物の結晶性マレイン酸一水和物形態 2 塩形態の、特性示差走査熱量分析 (DSC) を表す図である [縦軸 ; 熱流 (cal / 秒 / g) ; 横軸 : 温度 ()]。

【図 9】式 I の化合物の、結晶性マレイン酸一水和物形態 2 塩形態の、特性熱重量分析 (TGA) を表す図である [横軸 ; 温度、 、 縦軸 ; サンプル中の重量損失 %]。

【図 10】式 I の化合物の、結晶性マレイン酸一水和物形態 I 塩形態の、特性赤外線スペクトルパターンを表す図である [縦軸 : 透過率 % ; 横軸 : 波数 (cm^{-1})]。

【図 11 a】式 I の化合物の、結晶性トシル酸水和物形態 I 塩形態の、特性赤外線スペクトルパターンを表す図である。図 11 a は、 2000 cm^{-1} から 1000 cm^{-1} の範囲にわたるスペクトルを含み ; 図 11 b は、 1600 cm^{-1} から 900 cm^{-1} の範囲にわたって広がるスペクトルを含み ; 図 11 c は、 900 cm^{-1} から 200 cm^{-1} の範囲にわたって広がるスペクトルを含む [縦軸 : 透過率 % ; 横軸 : 波数 (cm^{-1})]。

【図 11 b】式 I の化合物の、結晶性トシル酸水和物形態 I 塩形態の、特性赤外線スペクトルパターンを表す図である。図 11 a は、 2000 cm^{-1} から 1000 cm^{-1} の範囲にわたるスペクトルを含み ; 図 11 b は、 1600 cm^{-1} から 900 cm^{-1} の範囲にわたって広がるスペクトルを含み ; 図 11 c は、 900 cm^{-1} から 200 cm^{-1} の範囲にわたって広がるスペクトルを含む [縦軸 : 透過率 % ; 横軸 : 波数 (cm^{-1})]。

【図 11 c】式 I の化合物の、結晶性トシル酸水和物形態 I 塩形態の、特性赤外線スペクトルパターンを表す図である。図 11 a は、 2000 cm^{-1} から 1000 cm^{-1} の範囲にわたるスペクトルを含み ; 図 11 b は、 1600 cm^{-1} から 900 cm^{-1} の範囲にわたって広がるスペクトルを含み ; 図 11 c は、 900 cm^{-1} から 200 cm^{-1} の範囲にわたって広がるスペクトルを含む [縦軸 : 透過率 % ; 横軸 : 波数 (cm^{-1})]。

【図 12】式 I の化合物の結晶性フマル酸塩形態の、特性 X 線粉末回折パターンを表す図である [縦軸 : 強度 CPS、カウント (平方根) ; 横軸 : 2θ (度)]。

【図 13】式 I I の化合物の結晶性フマル酸塩形態の、特性示差走査熱量分析 (DSC) サーモグラムを表す図である [縦軸 ; 熱流 (cal / 秒 / g) ; 横軸 : 温度 ()]。

【図 14】式 I の化合物の結晶性フマル酸塩形態の、特性熱重量分析 (TGA) を表す図である [横軸 ; 温度、 、 縦軸 ; サンプル中の重量損失 %]。

【図 15】式 I の化合物の結晶性トシル酸形態 I 塩形態の、特性 X 線粉末回折パターンを表す図である [縦軸 : 強度 CPS、カウント (平方根) ; 横軸 : 2θ (度)]。

【図 16】式 I の化合物の結晶性トシル酸形態 I 塩形態の、特性示差走査熱量分析 (DSC) サーモグラムを表す図である [縦軸 ; 熱流 (cal / 秒 / g) ; 横軸 : 温度 ()]

【図 17】式 I の化合物の結晶性トシル酸形態 I 塩形態の、特性熱重量分析 (TGA) を表す図である [横軸 ; 温度、 、 縦軸 ; サンプル中の重量損失 %]。

【図 18】式 I の化合物の結晶性トシル酸水和物形態 I 塩形態の、特性 X 線粉末回折パターンを表す図である [縦軸：強度 CPS、カウント (平方根)；横軸：2θ (度)]。

【図 19】式 I の化合物の結晶性トシル酸水和物形態 I 塩形態の、特性示差走査熱量分析 (DSC) サーマグラムを表す図である [縦軸；熱流 (cal / 秒 / g)；横軸：温度 (°C)]。

【図 20】式 I の化合物の結晶性トシル酸水和物形態 I 塩形態の、特性熱重量分析 (TGA) を表す図である [横軸；温度、°C、縦軸；サンプル中の重量損失 %]。

【図 21】式 I の化合物の結晶性トシル酸水和物形態 I I 塩形態の、特性 X 線粉末回折パターンを表す図である [縦軸：強度 CPS、カウント (平方根)；横軸：2θ (度)]。

【図 22】式 I I の化合物の結晶性トシル酸水和物形態 I I 塩形態の、特性示差走査熱量分析 (DSC) サーマグラムを表す図である [縦軸；熱流 (cal / 秒 / g)；横軸：温度 (°C)]。

【図 23】式 I の化合物の結晶性トシル酸水和物形態 I I 塩形態の、特性熱重量分析 (TGA) を表す図である [横軸；温度、°C、縦軸；サンプル中の重量損失 %]。

【図 24】式 I の化合物の結晶性シュウ酸形態 I 塩形態の、特性 X 線粉末回折パターンを表す図である [縦軸：強度 CPS、カウント (平方根)；横軸：2θ (度)]。

【図 25】式 I I の化合物の結晶性シュウ酸形態 I 塩形態の、特性示差走査熱量分析 (DSC) サーマグラムを表す図である [縦軸；熱流 (cal / 秒 / g)；横軸：温度 (°C)]。

【図 26】式 I の化合物の結晶性シュウ酸形態 I 塩形態の、特性熱重量分析 (TGA) を表す図である [横軸；温度、°C、縦軸；サンプル中の重量損失 %]。

【発明を実施するための形態】

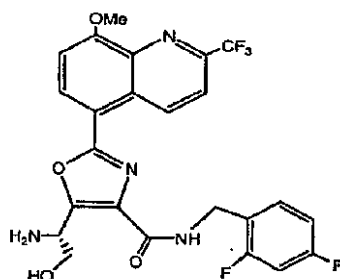
【0024】

(発明の詳細な説明)

5 - (1(S) - アミノ - 2 - ヒドロキシエチル) - N - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) - メチル] - 2 - [8 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 5 - イル] - 4 - オキサゾールカルボキサミドとも呼ばれる 5 - (1(S) - アミノ - 2 - ヒドロキシエチル) - N - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) - メチル] - 2 - [8 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 - キノリン] - 4 - オキサゾールカルボキサミド (式 I の化合物) の塩形態は、PDE IV 阻害剤化合物として有用な医薬品としての活性を有する。

【0025】

【化 7】



式 I

本明細書に開示される式 I の化合物の塩形態は、式 I の遊離塩基と比較した場合、少なくとも 1 種の溶媒に対して改善されたその溶解度、改善された化学的安定性、周囲環境での改善された物理的安定性、および改善された熱的安定性の 1 つまたは複数に関して加工上の利点を有する。これらの改善された性質は、有用な薬剤を提供する際に有益である。さらに、マレイン酸塩、トシル酸塩、およびフマル酸塩のそれぞれは、その他の形の化合物に比べて下記の利点を有する形をした式 I の化合物をもたらす、1 つまたは複数の結晶性形態を有し：その利点とは、より低い不純物含量、およびより一貫した生成物の品質、即ち、より一貫した色、溶解速度、および取扱い易さを含めたより一貫した物理的性質；並

びに薬剤に組み込むときのより長時間にわたる安定性である。

【0026】

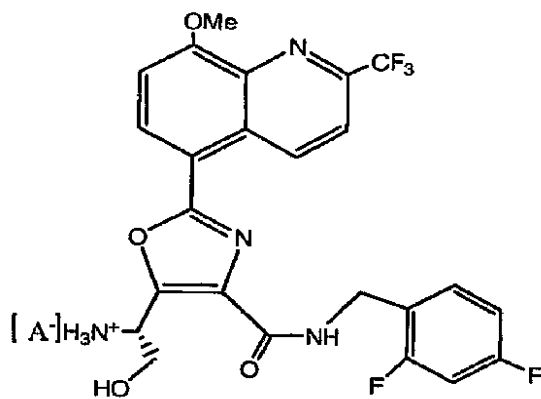
以下に詳述される、本明細書に記載される式 I の化合物の結晶性塩形態のそれぞれは、互いに、また非晶質形態から、それぞれの塩形態の特性 X 線回折パターン（図 1、4、7、10、12、15、18、21、および 24 参照）、特性赤外線スペクトル（図 10 および 11 参照）、特性分析示差走査熱量法（DSC）サーモグラム（図 2、5 a、5 b、8、13、16、19、22、および 25）、および特性熱重量分析（TGA）サーモグラム（図 3、6、9、14、17、20、23、および 26）の 1 つまたは複数について試験をすることによって、容易に区別することができる。

【0027】

本発明者らは、上述の式 I の化合物のオキサゾリン環の左側の側基である第 1 級アミン官能基が、単独でプロトン化して、所望の物理的性質および安定性を有する式 I I I の塩化合物を提供できることを認めた、最初の者である

【0028】

【化 8 - 1】



式 III

（式中、「A⁻」は、陰イオン部分であり、例えばメシレート、フマレート、マレエート、トシレート、スルフェート、オキサレート、ホスフェート、および塩化物である）。

【0029】

本発明者らは、式 I のプロトン化化合物の各分子ごとに、溶媒、例えば水、エタノール、およびメタノールの 1 つまたは複数の分子を組み込んだ、以下に詳述されるある結晶性塩形態が、式 I の化合物に比べて所望の取扱い特性および安定性を有する化合物の結晶性形態を提供することを認めた最初の者でもある。

【0030】

塩の好ましい結晶性形態は、通常的环境中で処理し貯蔵されたときにその他の形態に変換されず、熱的に安定であり、また所望の溶解度および取扱い特性を有することに加え、薬剤に容易に組み込まれかつ広く様々な環境条件下で安定な塩形態で式 I の化合物が提供されるという点で、熱力学的に堅牢である。

【0031】

知られているように、治療薬は、約 pH 1 から約 pH 7 の pH 範囲にわたって約 10 mg / ml 未満の水性溶解度を有する場合、典型的には不十分な吸収速度を示す。さらに、経口投与された治療薬が、この pH 範囲内で約 1 mg / ml 未満の溶解度を示す場合、典型的にはそのような治療薬は、溶解度および吸収は経口投与された薬剤に関連するので、溶解速度によって制限された吸収を示す。本明細書に開示される塩の一部は、式 I の遊離塩基化合物に比べて改善された溶解度特性を有する。したがって、これらの塩の改善された溶解度特性は、治療薬として式 I の化合物が送達されるように設計された薬剤の、経口投与形態を提供するのに重要である。これらの所望の改善された溶解度特性に加え、以下に詳述するように、選択された塩は、追加の有利な物理的性質を示した。

【0032】

一般に、化合物塩は、式 I の化合物と、フマル酸、塩酸、マレイン酸、メチルスルホン酸、シュウ酸、リン酸、硫酸、およびトルエンスルホン酸から選択された酸とから調製される。以下に他に特に指示しない限り、酸性塩は、下記の手順に従って調製した：

- i) 計量した遊離塩基を、攪拌しながら溶媒に懸濁させる；
- ii) 測定量の酸または酸溶液を添加する；
- iii) 混合物を、周囲よりも高い温度まで加熱して、懸濁した材料を溶解し、周囲まで冷却して、塩を沈殿させる；および
- iv) 必要に応じて、収集した塩を再結晶させる。

【0033】

このように調製した塩を、いくつかの技法によって分析した。

10

【0034】

(分析手順)

式 I の化合物の結晶性塩形態のそれぞれを、X 線粉末回折分光法 (PXDR)、示差走査熱量分析 (DSC)、熱重量分析 (TGA) を含めた 1 つまたは複数の技法によって特徴付け、かつ / または溶解度研究および安定性研究を含めた物理的方法によって、さらに特徴付けた。

【0035】

(赤外線分光法)

サンプルを、Avatar Smart Miracle Attenuated Total Reflectance (ATR) サンプル区画を備えた Nicolet Instruments NEXUS 670 FTIR を使用する減衰全反射 (ATR) 赤外線分光法を利用して、特徴付けた。スペクトルを、下記のパラメータを利用して収集した：DTGS KBr 検出器；KBr ビームスプリッタ；走査レンジ 600 cm^{-1} から 4000 cm^{-1} ；アパーチャ設定 100；分解能 2；64 スキャン / サンプル。分析は、バックグラウンドスペクトルを収集し、次いで ATR 結晶上に参照標準または特定サンプル (典型的にはサンプルを 3 mg から 5 mg) を置き、このサンプルに、製造業者の推奨に従って、機器の圧力アームで力を加えることによって実施した。次いで試料 (参照またはサンプル) のスペクトルを、製造業者専有ソフトウェアを利用して、バックグラウンドのスペクトルと試料のスペクトルとの比として得た。

20

【0036】

いくつかのサンプルに関しては、透過モードの Nexus 670 FT-IR を使用して、フーリエ変換赤外線 (FTIR) スペクトルを得た。サンプルを KBr マトリックスに分散させ、下記のパラメータを利用してスペクトルを収集した：DTGS KBr 検出器；KBr ビームスプリッタ；走査レンジ 400 cm^{-1} から 4000 cm^{-1} ；アパーチャ設定 100；分解能 4；32 スキャン / サンプル。データを、製造業者から提供されたソフトウェアを使用して分析した。

30

【0037】

(X 線粉末回折分光法)

X 線粉末回折分光法を、下記の手順の 1 つを使用してサンプルに関して得た。

【0038】

Rigaku MiniFlex 分光器を使用して得られたサンプルの分析では、下記の手順を用いた (PXRD 法 I)。PXRD 法 I によって分析された試料を、低バックグラウンドプレート上に軽く充填した。試料を、周囲温度および周囲湿度の室温環境に曝した。Rigaku 製分光器は、試料を 54 rpm で回転させる 6 プレートカラーセルを備えており、研究がなされるサンプル中の結晶の好ましい配向を最小限に抑えた。Rigaku 製分光器は、K α 2 フィルタなしで利用される銅 K α 放射線源も備えていた。分光器は、可変発散スリットおよび 0.3 mm 受容スリットも備えていた。スキャンレンジは、 2.0 から 40.2° で実施した。機器の較正は、111 平面に関して Cu K α 1 ピークを使用して検証した。走査中、ステップサイズは、0.6 秒のステップ持続時間中、0.02 度であった。データ分析は、Jade Plus (リリース 5.0.26) 分析ソ

40

50

フトウェアを使用して実現した。データを、11ポイントでSavitzky-Golay放物線フィルタにより平坦化した。典型的には、「d」間隔の値は、 $\pm 0.04 \text{ \AA}$ 以内で正確である。

【0039】

X線粉末回折分光分析を、Bruker D8回折計を使用していくつかのサンプルに関して得た。Bruker回折計は、GOBELビーム集束ミラーと、固定放射状ソーラスリットを備えたPSD検出器とを利用する、並列の光学構成を備えていた。Bruker回折計は、Anton Paar TTK450温度ステージと共に使用した。放射線源は銅(K)である。発散スリットは、0.6mmに固定した。Bruker回折計は、トッローディングプラスブロックサンプルホルダを利用した。PSD高速スキャンを使用して、 4.0° から 39.9° までスキャンした。回折パターンを得るために、試料をサンプルホルダに投入し、顕微鏡スライドガラスで平らにした。サンプルチャンバ温度を、周囲湿度で、窒素をパージせずに、かつ真空ではない状態で、 25° 、 30° 、または 120° に設定した。機器の較正は、マイカ標準を使用して検証した。スキャン中、ステップサイズは、0.5から10秒のステップ持続時間にわたり 0.013° から 0.02° であった。データ分析を、SOCABIM(登録商標)によって書かれた、Bruker(登録商標)から提供されたEVA分析ソフトウェア、バージョン7.0.0.1を使用して実現した。データを、ソフトウェアにより0.1から0.15に平滑化した。

10

【0040】

X線粉末回折分光分析は、銅K放射線源を備えたShimadzu XRD-6000 X線回折計を使用して、いくつかのサンプルに関して得られた。サンプルを、0.6秒のステップ持続時間にわたり 0.02° のステップサイズで、 2.0° から 40.0° 2(シート)まで分析した。データ分析は、Shimadzuから供給されたBasic Processソフトウェア、バージョン2.6を使用して実施した。データを、ソフトウェアの自動平滑化プロセスを使用して平滑化した。

20

【0041】

X線粉末回折(「PXRD」)による分析用のサンプルを、いかなる形態変化も生じないように最小限の調製にかけた。サンプル粒子をサンプルホルダに軽く充填して、確実に滑らかな表面が形成されかつ凝集しないようにした。上述の手順により調製された溶媒和物サンプル以外について、溶媒なしで、乾燥またはその他の調製ステップを使用した。

30

【0042】

(示差走査熱量法)

熱量測定研究は、TA Instruments製の変調示差走査熱量計(DSC)を利用して実施した。他に指示しない限り、DSCスキャンは、ピンホール付きの蓋を備えた密閉皿をおよび40ml/分の窒素パージを使用して、加熱速度 $10^\circ/\text{分}$ で行った。いくつかの分析は、40ml/分の速度で流れる窒素中で開放アルミニウム皿を使用して、加熱速度 $2^\circ/\text{分}$ で行った。

【0043】

溶解度試験は、問題となっている溶媒の一定分量に、過剰な化合物を入れ、そのスラリーを、選択された温度条件下(典型的には周囲温度)で平衡にすることによって実施した。溶媒が水の場合、pHは、塩酸および水酸化ナトリウムで所望の値に調節した。スラリー混合物が平衡になったら、過剰な固形分を上澄みから遠心分離にかけるか(水)、または上澄みから濾過し(全てのその他の溶媒)、溶解した化合物の量を、希釈した一定分量の上澄み液のHPLC分析を使用して定量した。医薬品級溶媒を用いた。

40

【0044】

化学的安定性試験は、式Iの化合物の塩形態の正確に計量されたサンプルを、ポリエチレンバッグに入れることによって、問題となっている塩形態の一定分量に関して実施した。バッグに入れられたサンプルを、金属キャップが取り付けられたファイバボード管に封入し、これを、指示された湿度および温度条件下で指示された時間にわたり貯蔵した。分析は、バイアルの内容物を溶解し、HPLC分析を利用して溶質の量を定量することによ

50

り、実施した。一定分量は、ポリエチレンバッグの代わりに指示される条件下で、キャップ付きのアンバーバイアルに貯蔵した。

【実施例】

【0045】

式 I の化合物のマレイン酸塩（3 形態）、フマル酸塩、シュウ酸塩、およびトシル酸塩（3 形態）を、次のように調製した。式 I の化合物の塩形態のそれぞれは、下記の分光技法、即ち上述の手順を使用した、X 線粉末回折分光法、示差走査熱量測定（DSC）、熱重量分析（TGA）、赤外線分光法、および NMR 分光法を含めたものの 1 つまたは複数によっても特徴付けることができる。選択された塩形態を、上述の手順に従って、その安定性、溶解度、およびその他の改善された物理的性質に関して分析した。

10

【0046】

以下に論じられる塩のそれぞれを調製する際に使用される、式 I の遊離塩基化合物は、それ自体を、2005 年 5 月 16 日出願の係属中の特許文献 1（'009 号公報）に開示されている粗製塩酸性塩から調製した。全ての反応性の結晶化、再結晶化、およびスラリーの手順は、特定級（一般に、他に特に指示しない限り、医薬品または食品級）の市販の溶媒中で実施し、受け容れたままの状態で使用した（他に特に指示しない限り）。

【0047】

（式 I の化合物のマレイン酸塩）

無水マレイン酸形態 1 塩形態の調製

式 I の化合物（遊離塩基形態）の一定分量 11.0 g (21.1 mmol) を、アセトニトリル 160 ml 中に懸濁した。懸濁液を 60 に加熱し、マレイン酸 3.2 g (27.6 mmol、1.31 当量) を懸濁液に添加した。酸の添加が終了すると溶液が得られ、その後、塩を沈殿させた。次いで沈殿混合物上の溶液を加熱還流し、溶媒の約 80 ml を、1 気圧で蒸留することによって除去した。混合物を遠心分離した後、65 に冷却し、t-ブチルメチルエーテル 80 ml を、滴下漏斗を使用して 20 分間にわたり添加した。得られた懸濁液を、2 時間かけて 5 に冷却した。結晶性固形分を沈殿させ、これを濾過によって収集し 50 の真空炉内で 10 時間乾燥させた結果、白色の針状結晶が 11.1 g (81.6%) 得られた。乾燥した結晶を、上述の手順に従って、X 線粉末回折分光法（図 1）、示差走査熱量測定（図 2）、および熱重量分析（図 3）によって分析した。プロトン NMR 分析（¹H NMR、400 MHz、DMSO）により、下記の化学シフトデータが得られた：

20

30

【0048】

【化 8 - 2】

10.17 (d, 1H), 9.40(t, 1H), 8.30(b, 3H), 8.5(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.45(dd, 1H), 7.12(dd, 1H), 7.05(dd, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.65(b, 1H), 5.15(t, 1H), 4.60(m, 2H), 4.13(s, 3H), 3.90(m, 2H).

熱分析では、融点が 191（図 9、10）の無水物形態であることが明らかにされ、これは DCS において、約 191 で鮮明な吸熱があることに該当する。175 より前では、著しい重量損失が観察されなかった。

40

【0049】

X 線粉末回折分光法は、マレイン酸塩のサンプルに関して得られ（図 1）、表 I V に示される強度を有する下記の回折角で、吸収ピークを示している。

【0050】

【表 4】

表 IV

ピーク位置 (2- θ)	強度 (CPS)
5.9	1667
7.3	85
9.1	558
9.8	1065
11.7	1322
14.0	189
14.4	159
15.0	381
16.9	637
18.1	1017
18.5	1411
19.5	679
20.0	684
21.0	2177
22.5	942
23.0	1527
23.7	2148
24.5	526
25.4	2998
26.6	739
27.2	863
28.2	365
28.8	569
30.2	407
30.7	303
31.2	240
32.6	529
32.9	241
33.5	239
33.9	502
34.9	594
36.4	489
37.2	140
38.5	217

10

20

30

図 1 に示されるスペクトル中出现したピークのうち、下記の表 V は、X 線粉末回折スペクトルの 12 個の最も特徴的なピークを列挙しており、これらは、下記の表 V に示されるように、2 シータ度 ($^{\circ} 2\theta$) で表される回折角、対応する「d」間隔 (オングストローム (Å))、および下記の表記によるシグナルの相対強度 (「RI」) で表される: S = 強、M = 中、W = 弱; V = 非常に、および D = 拡散。

【0051】

【表 5】

表 V

回折角 ($^{\circ}2\theta \pm 0.2$)	d 間隔 ($\text{\AA}, \pm 0.04$)	相対強度
5.9	14.97	S
9.1	9.71	W
9.8	9.02	M
11.7	7.56	S
15.0	5.90	W
16.9	5.24	W
18.5	4.79	S
20.0	4.44	W
21.0	4.23	VS
23.7	3.75	VS
25.4	3.50	VS
27.2	3.28	M

10

20

表 V に示される式 I の化合物の、マレイン酸形態 I の塩の特徴を示す、12 個のピークの中で、8 個の最も特徴的なピークは、5.9、9.8、11.7、16.9、18.5、21.0、23.7、および 25.4 に等しい回折角 ($^{\circ}2\theta$) で出現するものであり、4 個の最も特徴的なピークは、5.9、11.7、21.0、および 25.4 に等しい回折角 ($^{\circ}2\theta$) で出現するものである。

【0052】

図 2 は、上述の手順により得られた、式 I の化合物のマレイン酸形態 I の無水塩の、DSC サーモグラムを示し、図 3 は、マレイン酸無水物形態 I 塩形態の、熱重量分析を示す。この熱分析は、塩が、191 の融点を有する無水物であることを確立している (DSC では、191 での鮮明な吸熱に該当する)。さらに、塩は、約 175 まで安定であることを示しており、TGA は、その温度よりも低い場合に著しい重量損失を示さない。

30

【0053】

(マレイン酸一水和物形態 1 塩形態の調製)

方法 A

式 I の化合物の一定分量 (10.0 g、19.2 mmol) を、イソプロパノール 40 ml および水 40 ml の混合物を含む溶媒に、懸濁した。懸濁液を 50 に加熱した。この懸濁液に、この懸濁液を 50 に維持しながら 5 分間かけて、イソプロパノール 10 ml および水 10 ml を含む溶媒に溶解したマレイン酸 2.9 g (1.3 当量) を含む、50 に加熱した溶液を添加した。混合物をその温度で濾過し、別の 50 ml の水を 50 に加熱して、濾液に添加した。濾過の後、溶液を攪拌しながら、30 分間かけて 40 に冷却した。溶液を 30 分間攪拌し、針状結晶を沈殿させた。攪拌を中断し、溶液を 2 時間かけて 5 に冷却し、結晶性マレイン酸一水和物形態 1 の塩を形成した。2 時間後、沈殿物を真空濾過によって収集し、フィルタケーキを、イソプロパノール 10 ml および水 20 ml を含む混合物で洗浄し、真空炉内で、50 で 10 時間乾燥した。

40

【0054】

いくつかの実施形態では、溶媒およびスラリーのマトリックスとして、水:i-プロパノールの体積比 50:50 を使用することが好ましい。いくつかの実施形態では、i-ブ

50

ロパノールを約 65 体積%含む溶媒を使用することが好ましい。いくつかの実施形態では、水が約 50 体積%から約 70 体積%、好ましくは水が約 50 体積%から約 65 体積%、より好ましくは水が約 55 体積%から約 65 %である含水量を有する溶媒を、使用することが好ましい。

【0055】

方法 B

式 I の化合物（遊離塩基形態）の一定分量 27.0 g (51.7 mmol) を、n - プロパノール 120 ml および水 90 ml の混合物中に懸濁した。懸濁液を 50 に加熱した。マレイン酸 8.7 g (75.0 mmol、1.45 当量) を、n - プロパノール 30 ml および水 30 ml の混合物中に溶かした溶液を、加熱した懸濁液に 10 分間かけて添加することにより、懸濁材料を溶解させた。溶液を 50 に維持しながら、10 分間かけて、追加の水 180 ml を、滴下漏斗を使用してこの溶液に添加した。次いで溶液を、30 分間かけて 40 に冷却し、一水和物塩を沈殿させた。懸濁液を 40 で 1 時間攪拌した後、2 時間かけて 5 に冷却した。固形分を濾過によって収集し、真空炉内で、55 で 5 時間乾燥することにより、オフホワイトの針状物質が 32.8 g (96.6%) 得られた。乾燥した針状物質の含水量を、Karl Fischer 滴定によって分析した。分析は、含水量が 2.8 %であることを示した（一水和物の場合、理論的には 2.7 %）。

【0056】

方法 B によって生成された、マレイン酸一水和物形態 I 塩形態の乾燥結晶を、上述の手順に従って、赤外線分光法（図 10）、X 線粉末回折分光法（図 1）、示差走査熱量測定（図 2）、および熱重量分析（図 3）によって分析した。元素分析を実施した。 $C_{28}H_{25}F_5N_4O_9$ の計算値（一水和物 656.5）：C, 51.25；H, 3.84；N, 8.53 実測値：C, 51.27；H, 3.59；N, 8.54。

【0057】

X 線粉末回折分光法は、マレイン酸一水和物形態 I の塩のサンプル（図 4）に関して得られ、これは、表 VI に示される強度を有する下記の回折角での、吸収ピークを示している。

【0058】

【表 6 - 1】

表 VI

ピーク位置 (2-シータ)	強度 (CPS)
6.5	1682
7.5	2385
9.1	246
10.4	886
12.3	640
12.8	531
13.5	216
14.8	1963
15.2	321
15.8	390

【0059】

【表 6 - 2】

16.1	472
17.0	302
17.3	605
18.2	623
19.2	681
20.0	577
20.3	402
21.2	3247
21.6	223
22.2	2710
23.2	1300
23.6	260
24.6	232
24.8	426
25.6	3689
26.3	425
27.2	5114
27.9	195
28.7	232
29.6	334
30.1	480
30.9	307
31.5	852
32.3	796
32.9	142
34.2	541
34.5	581
34.9	381
36.5	248
37.1	1107
37.7	282
38.9	692

10

20

図 4 に示されるスペクトル中出现したピークのうち、下記の表 V I I は、X 線粉末回折スペクトルの 1 2 個の最も特徴的なピークを列挙しており、これらは、 2θ (度) で表される回折角、対応する「d」間隔 (オングストローム (Å))、および下記の表記によるシグナルの相対強度 (「R I」) で表される: S = 強、M = 中、W = 弱; V = 非常に、および D = 拡散。

30

【0 0 6 0】

【表 7】

表 VII

回折角 ($2\theta, \pm 0.2$)	d 間隔 ($A, \pm 0.04$)	相対強度
6.5	13.59	S
7.5	11.78	VS
10.4	8.50	W
12.3	7.19	W
12.8	6.91	W
14.8	5.98	S
19.2	4.62	W
21.2	4.19	VS
22.2	4.00	VS
23.2	3.83	M
25.6	3.48	VS
27.2	3.28	VS

10

20

表VIIに示される式Iの化合物の、マレイン酸一水和物形態Iの塩の特徴を示すピークの中で、8個の最も特徴的なピークは、6.5、7.5、14.8、21.2、22.2、25.6、27.2、および31.5に等しい回折角(2θ)で出現するものであり、4個の最も特徴的なピークは、6.5、7.5、21.2、および27.2に等しい回折角(2θ)で出現するものである。

【0061】

図5aは、上述の手順に従って10 / 分の加熱速度で得られた、式Iの化合物のマレイン酸一水和物形態I塩形態の、DSCサーモグラムを示し、図6は、上述の手順に従って得られた、マレイン酸一水和物形態I塩形態の、熱重量分析を示す。このDSC分析は、一水和物形態Iが、100 から140 の範囲にわたって脱水することを示す。このTGA分析は、125 で観察される鮮明な2.7%の重量損失と、約150 よりも高い温度での低速分解とによって、材料が一水和物であることを確認する。TGAおよび125 で観察された重量損失は、一水和物に関する理論上の含水量2.7重量%に該当する。

30

【0062】

図5bに示されるDSCサーモグラムは、式Iの化合物の、結晶性マレイン酸一水和物形態Iの塩のサンプルに関し、2 の加熱速度で得られ、図6のTGAサーモグラムと重ね合った状態で現れる。図示されるように、DSCには2つの異なる領域があり、約84 での第1の吸熱ピークは一水和物の脱水に対応し(TGAによって確認される)、113.5 での第2の領域のピークは結晶相の分解に対応する。結晶性マレイン酸一水和物形態Iの塩のサンプルを、その脱水温度よりも高い温度で、しかしその分解温度よりも低い温度で加熱することによって、冷却しかつ水蒸気に曝したときにその初期の一水和物構造に戻る脱水構造が得られることが決定された。

40

【0063】

式Iの化合物の結晶性マレイン酸一水和物形態Iの塩を、ICH-光安定性条件に従って、その光安定性に関して調査した。1サイクルのICH光安定性条件に曝された塩のサンプルは、著しい分解を全く示さなかった。式Iの化合物の結晶性マレイン酸一水和物形

50

態Ⅰの塩のサンプルは、その化学的安定性についても調査し、その結果を下記の表ⅤⅠⅠⅠに示す。

【 0 0 6 4 】

【 表 8 】

表 ⅤⅠⅠⅠ

条件	曝露時間	初期化合物の回復%
- 20 °C	1カ月	99.5
40 °C, 相対湿度75%	1カ月	99.4
50 °C	1カ月	99.7

10

表ⅤⅠⅠⅠのデータは、結晶性マレイン酸一水和物塩形態Ⅰが、試験条件下で分解を全く示さないことを示している。式Ⅰの化合物のマレイン酸一水和物形態Ⅰの塩形態は、相対湿度5%から95%の周囲条件下でも調査をし、その結果、(a) 5%RH、測定可能な水分吸収なし；(b) 35%RH、0.06%の吸収；(c) 55%RH、0.12%の吸収；(d) 75%RH、0.18%の吸収；および(e) 95%RH、0.20%の吸収であった。このように塩形態は、通常の周囲条件下で優れた水分安定性を示す。

20

【 0 0 6 5 】

(マレイン酸一水和物形態2塩形態の調製)

式Ⅰの化合物(遊離塩基形態)の一定分量5.0g(9.57mmol)を、アセトニトリル10mlおよびt-ブチルメチルエーテル(TBME)25mlの混合物中に懸濁した。懸濁液を50 に加熱し、マレイン酸1.4g(1.3当量)を添加した結果、懸濁材料が溶解した。溶液を、30分間かけて周囲温度(約25)に冷却し、白色沈殿物が生成された。固形分を、濾過によって得た(4.6g)。計算された収率は、出発時の遊離塩基に対して76%であった。

30

【 0 0 6 6 】

マレイン酸一水和物形態2の塩の乾燥結晶を、上述の手順に従って、X線粉末回折分光法(図7)、示差走査熱量測定(図8)、および熱重量分析(図9)によって分析した。

【 0 0 6 7 】

図7に出現する、マレイン酸一水和物形態2の塩のサンプルに関して得られたX線粉末回折スペクトルは、表ⅠⅩに示される強度を有する下記の回折角で、吸収ピークを示す。

【 0 0 6 8 】

【表 9】

表 IX

ピーク位置 (2-シータ)	強度 (CPS)
4.7	2615
5.8	113
8.7	101
9.3	675
13.5	393
13.9	364
14.5	98
15.3	69
15.7	120
16.4	141
18.1	389
18.5	661
19.4	848
19.9	167
20.6	369
21.5	125
21.9	396
22.4	97
23.0	477
23.6	186
24.2	193
25.0	239
25.5	259
26.3	228
27.2	360
27.9	284
28.3	426
29.2	107
29.5	138
30.2	83
31.0	506
31.4	113
32.0	90
32.6	165
33.0	193
34.2	135
35.0	140
35.5	88
36.4	91
38.4	67

10

20

30

40

図 7 に示されるスペクトル中出现したピークのうち、下記の表 X は、X 線粉末回折スペクトルの 1 2 個の最も特徴的なピークを列挙しており、これらは、2 シータ度 (° 2θ) で表される回折角、対応する「d」間隔 (オングストローム (Å))、および下記の表記によるシグナルの相対強度 (「RI」) で表される: S = 強、M = 中、W = 弱; V = 非常に、および D = 拡散。

【0069】

【表 10】

表 X

回折角 ($^{\circ}2\theta \pm 0.2$)	d 間隔 ($\text{\AA}, \pm 0.04$)	相対強度
4.7	18.78	VS
9.3	9.50	M
13.5	6.55	M
13.9	6.37	M
16.4	5.40	W
18.1	4.90	M
18.5	4.79	M
19.4	4.57	S
20.6	4.31	M
21.9	4.05	M
23.0	3.86	M
31.0	2.88	M

10

20

表 X に示される式 I の化合物の、マレイン酸一水和物形態 2 の塩の特徴を示すピークの中で、8 個の最も特徴的なピークは、4.7、9.3、13.9、18.1、18.5、19.4、20.6、および 23.0 に等しい回折角 ($^{\circ}2\theta$) で出現するものであり、4 個の最も特徴的なピークは、4.7、9.3、18.5、および 19.4 に等しい回折角 ($^{\circ}2\theta$) で出現するものである。

【0070】

図 8 は、上述の手順に従って得られた、式 I の化合物のマレイン酸一水和物形態 2 塩形態の DSC サーモグラムを示し、図 9 は、マレイン酸一水和物形態 2 塩形態の、熱重量分析を示す。DSC 分析は、一水和物形態 2 が、40 から 85 の範囲にわたって脱水することを示す。この温度範囲では、TGA 分析は、約 2.7% の重量損失を示し、これは、1 当量の水 / 塩分子の損失に一致しており、構造が一水和物であることが確認される。TGA はさらに、約 150 よりも高い温度で低速分解することを示す。

30

【0071】

(式 I の化合物のフマル酸塩形態の調製)

式 I の化合物 (遊離塩基形態) の一定分量 6.0 g (11.5 mmol) を、アセトニトリル 50 ml に懸濁した。懸濁液を 60 に加熱し、フマル酸 1.4 g (12.1 mmol、1.05 当量) を添加した。混合物を 80 に加熱して、溶液を得た。溶液を、2 時間かけて室温 (約 25) に冷却し、固形分を沈殿させた。固形分を、真空濾過によって収集し、真空炉内で、50 で 2 時間にわたり乾燥した結果、針状結晶 6.8 g が得られた (計算収率、出発時の遊離塩基に対して 92.7%)。

40

【0072】

このように調製された、式 I の化合物のフマル酸塩形態の乾燥結晶を、上述の手順に従って、X 線粉末回折分光法 (図 12)、示差走査熱量測定 (図 13)、および熱重量分析 (図 14) によって分析した。

【0073】

図 12 に出現する、上記調製された結晶性フマル酸塩形態のサンプルで得られた X 線粉末回折スペクトルは、表 X I X に示される強度を有する下記の回折角で、吸収ピークを示

50

す。

【 0 0 7 4 】

【 表 1 9 】

表 XIX

ピーク位置 (2-シータ)	強度 (CPS)
3.8	122
4.0	493
7.69	157
7.8	452
8.0	1470
11.5	333
13.9	225
15.1	303
15.9	343
16.4	162
17.2	142
17.9	217
18.0	512
19.2	322
19.6	167
19.9	608
21.0	112
22.5	552
22.7	252
23.0	272
23.7	190
24.2	138
24.8	118
25.3	338
25.5	543
25.6	567
28.1	140
28.2	113
29.6	125
29.7	148
30.8	122

10

20

30

図 1 2 に示されるスペクトル中出现したピークのうち、下記の表 X I は、下記の表 X I に示される回折角および相対強度での、1 2 個の最も特徴的なピークを列挙している。表 X I は、図 1 2 の X 線データから決定された、計算による格子面間隔も列挙している。表 X I において、回折角は、2 シータ度 (° 2) で表され、対応する「d」間隔はオングストローム (Å) で、またシグナルの相対強度 (「 R I 」) は、下記の表記で表される： S = 強、M = 中、W = 弱； V = 非常に、および D = 拡散。

【 0 0 7 5 】

【表 1 1】

表 XI

回折角 (°2θ, ±0.2)	d 間隔 (Å, ±0.04)	相対強度
4.0	22.07	M
7.8	11.32	M
8.0	11.04	S
11.5	7.69	W
15.9	5.57	W
18.0	4.92	M
19.2	4.62	W
19.9	4.46	M
22.5	3.95	M
25.3	3.52	W
25.5	3.49	M
25.6	3.48	M

10

20

表 X I に示される式 I の化合物の、結晶性フマル酸塩形態の特徴を示すピークの中で、8 個の最も特徴的なピークは、4 . 0、7 . 8、8 . 0、1 8 . 0、1 9 . 9、2 2 . 5、2 5 . 5、および 2 5 . 6 に等しい回折角 (° 2) で出現するものであり、4 個の最も特徴的なピークは、8 . 0、1 9 . 9、2 2 . 5、および 2 5 . 6 に等しい回折角 (° 2) で出現するものである。

【0076】

図 1 3 は、上述の手順に従って得られた、式 I の化合物のフマル酸塩の D S C サーマグラムを示し、図 1 4 は、フマル酸塩の熱重量分析を示す。D S C 分析は、フマル酸塩が、2 5 から 2 0 0 の範囲にわたって安定であること、および約 2 1 5 で鮮明な融点があることを示す。T G A 分析では、材料が溶媒和物でないことが確認され、D S C によって示される融点まで著しい重量損失がないことを示している。

30

【0077】

上記調製された結晶性フマル酸塩形態を、相対湿度 5 % から 9 5 % の周囲条件下で調査し、その結果、(a) 5 % R H、測定可能な水分吸収なし；(b) 3 5 % R H、0 . 2 1 % の吸収；(c) 5 5 % R H、0 . 4 0 % の吸収；(d) 7 5 % R H、0 . 6 4 % の吸収；および (e) 9 5 % R H、0 . 8 0 % の吸収であった。このように塩形態は、通常の周囲条件下で優れた水分安定性を示す。

40

【0078】

(トシル酸無水物の調製)

式 I の化合物の形態 I の塩形態

式 I の化合物 (遊離塩基形態) の一定分量 1 1 . 0 g (2 1 . 1 m m o l) を、アセトニトリル 1 3 0 m l に懸濁した。懸濁液を 6 0 に加熱し、トルエンスルホン酸 4 . 5 g (2 3 . 7 m m o l、1 . 1 9 当量) を添加した。混合物をさらに 7 0 に加熱し、t - ブチルメチルエーテル 8 0 m l を、滴下漏斗を使用して 2 0 分かけて添加した。得られた溶液を、2 時間かけて周囲温度 (約 2 5) に冷却し、白色の針状物質を沈殿させた。固形分を、濾過によって収集した (1 3 . 7 g)。計算収率は、出発時の遊離塩基に対して 9 3 . 7 % であった。

50

【 0 0 7 9 】

トシル酸無水物形態Ⅰの塩の乾燥結晶を、上述の手順に従って、X線粉末回折分光法（図 1 5）、示差走査熱量測定（図 1 6）、および熱重量分析（図 1 7）によって分析した。

【 0 0 8 0 】

図 1 5 に出現する、式Ⅰの化合物の、トシル酸無水物形態Ⅰ塩形態のサンプルに関して得られたX線粉末回折スペクトルは、表 XⅠⅠに示される強度を有する下記の回折角で、吸収ピークを示す。

【 0 0 8 1 】

【 表 1 2 】

10

表 XⅡ

ピーク位置 (2-シータ)	強度 (CPS)
5.5	340
6.2	441
6.6	1557
9.5	139
10.3	190
12.1	214
12.9	418
14.1	89
15.0	97
16.2	641
16.8	862
17.3	342
18.0	678
18.7	243
19.3	478
20.5	2675
21.2	170
22.6	645
23.9	1059
25.2	919
26.5	637
27.3	395
28.0	248
28.5	812
29.5	158
32.5	633
33.6	114
37.98	96

20

30

図 1 5 に示されるスペクトル中出现したピークのうち、下記の表 XⅠⅠⅠは、X線粉末回折スペクトルの 1 2 個の最も特徴的なピークを列挙しており、回折角は、2シータ度（° 2）で表され、対応する「d」間隔はオングストローム（Å）で、またシグナルの相対強度（「RⅠ」）は、下記の表記で表される：S = 強、M = 中、W = 弱；V = 非常に、および D = 拡散。

40

【 0 0 8 2 】

【表 1 3】

表 XIII

回折角 ($2\theta, \pm 0.2$)	d 間隔 ($A, \pm 0.04$)	相対強度
5.5	16.05	W
6.6	13.38	S
10.3	8.58	W
12.9	6.86	W
16.2	5.47	M
16.8	5.27	M
18.0	4.92	M
20.5	4.33	VS
22.6	3.93	M
23.9	3.72	S
25.2	3.53	M
32.5	2.75	M

10

20

表 X I I I に示される式 I の化合物の、トシル酸無水物形態 1 塩形態の特徴を示すピークの中で、8 個の最も特徴的なピークは、5 . 5、6 . 6、1 2 . 9、1 6 . 8、2 0 . 5、2 3 . 9、2 5 . 2、および 2 8 . 5 に等しい回折角 ($^{\circ} 2 \theta$) で出現するものであり、4 個の最も特徴的なピークは、6 . 6、1 6 . 8、2 0 . 5、および 2 3 . 9 に等しい回折角 ($^{\circ} 2 \theta$) で出現するものである。

【0083】

図 1 6 は、上述の手順により得られた、式 I の化合物のトシル酸無水物形態 1 塩形態の D S C サーマグラムを示し、図 1 7 は、トシル酸無水物形態 1 塩の熱重量分析を示す。この熱分析は、非溶媒和塩形態でありかつ 1 3 5 の融点を有する、トシル酸無水物形態 1 塩と一致している。

30

【0084】

(式 I の化合物のトシル酸水和物形態 I 塩形態の調製)

上記にて調製された、式 I の化合物のトシル酸無水物形態 1 塩形態の一定分量 (1 . 5 g、2 . 2 m m o l) を、密閉容器内で 3 日間、水 9 . 0 m L と一緒に合わせて、スカム様材料を生成した。スカム様材料を収集し、破碎し、追加の水 1 5 m L と一緒に合わせて、スラリーを生成した。スラリーを、2 5 および 3 5 0 R P M で 6 日間振盪させて、湿潤ケーキを生成した。さらに水 4 5 m L を湿潤ケーキに添加して、スラリーを生成し、これを 2 5 および 3 5 0 R P M で 5 日間振盪させた。振盪期間が終了した後、得られた固形分を真空濾過により収集し、室温で一晩真空乾燥して、式 I の化合物のトシル酸水和物形態 I 塩形態を生成した。

40

【0085】

トシル酸水和物形態 I 塩の乾燥結晶を、上述の手順により X 線粉末回折分光法 (図 1 8)、示差走査熱力測定 (図 1 9)、および熱重量分析 (図 2 0) によって分析した。

【0086】

図 1 8 に出現する、式 I の化合物のトシル酸水和物形態 I 塩形態のサンプルに関して得られた X 線粉末回折スペクトルは、表 X I V に示される強度を有する下記の回折角で、吸収ピークを示す。

50

【 0 0 8 7 】

【 表 1 4 - 1 】

表 XIV

ピーク位置 (2-シータ)	強度 (CPS)
5.2	368
6.9	269
8.8	79
10.1	237
12.5	997
13.5	219
14.1	117
14.8	801

10

【 0 0 8 8 】

【 表 1 4 - 2 】

15.4	820
16.2	447
17.7	194
18.0	514
19.4	119
20.0	913
21.0	155
21.6	386
22.2	305
23.2	290
24.0	188
24.7	308
26.3	1615
27.1	860
27.5	890
28.2	175
29.9	280
30.4	409
31.2	156
32.0	83
32.8	255
33.1	169
33.9	219
34.6	203
36.4	242
38.2	116
39.6	81

20

30

図 1 8 に示されるスペクトル中出现したピークのうち、下記の表 X V は、X 線粉末回折スペクトルの 1 2 個の最も特徴的なピークを列挙しており、回折角は、2 シータ度 (°) で表され、対応する「d」間隔はオングストローム (Å) で、またシグナルの相対強度 (「 R I 」) は下記の表記で表される : S = 強、M = 中、W = 弱 ; V = 非常に、および D = 拡散。

40

【 0 0 8 9 】

【表 15 - 1】

表 XV

回折角 ($^{\circ}2\theta, \pm 0.2$)	d 間隔 ($A, \pm 0.04$)	相対強度
5.2	16.98	W
6.9	12.80	W

10

【0090】

【表 15 - 2】

10.1	8.75	W
12.5	7.08	M
14.8	5.98	M
15.4	5.75	M
16.2	5.47	W
20.0	4.44	M
21.6	4.11	W
26.3	3.39	S
27.1	3.29	M
27.5	3.24	M

20

表 XV に示される式 I の化合物の、トシル酸水和物形態 1 塩形態の特徴を示すピークの中で、8 個の最も特徴的なピークは、5.2、6.9、12.5、15.4、20.0、26.3、27.1、および 27.5 に等しい回折角 ($^{\circ}2\theta$) で出現するものであり、4 個の最も特徴的なピークは、5.2、12.5、20.0、および 26.3 に等しい回折角 ($^{\circ}2\theta$) で出現するものである。

30

【0091】

図 19 は、上述の手順により得られた、式 I の化合物のトシル酸水和物形態 I 塩形態の、DSC サーマグラムを示し、図 20 は、トシル酸水和物形態 I 塩の熱重量分析を示す。DSC 分析は、トシル酸水和物形態 I 塩が、約 105 でピークに達する 50 から 120 までの広範な吸熱もたらすことを示し、これは、トシル酸水和物形態 1 塩の脱水に相当する。約 8 % の重量損失が、同じ温度範囲で TGA で観察されたが、これは、約 3 個の水分子 / 塩の分子に相当する。

【0092】

(式 I の化合物のトシル酸水和物形態 2 塩形態の調製)

40

上記にて調製された、式 I の化合物のトシル酸無水物形態 1 塩形態の一定分量 (1.5 g、2.2 mmol) を、メタノール 4.5 mL に溶解した。溶液を、真空蒸留によって 3 日後に濃縮乾固した。固形分を、2 - プロパノール 4.5 mL でスラリー化し、これを 25 および 350 RPM で 6 日間振盪させることにより、沈殿物が得られた。固形分を真空濾過によって収集し、室温で 12 時間にわたり真空乾燥した。得られた式 I の化合物の結晶性トシル酸水和物形態 2 塩形態を、上述の手順に従って、X 線結晶解析 (図 21)、DSC (図 22)、および TGA (図 23) によって分析した。

【0093】

図 21 で出現した、上記にて調製された結晶性フマル酸塩形態のサンプルで得られた X 線粉末回折スペクトルは、表 XX に示される強度を有する下記の回折角で、吸収ピークを

50

示す。

【 0 0 9 4 】

【 表 2 0 - 1 】

表 XX

ピーク位置 (2-シータ)	強度 (CPS)
5.1	150
5.7	302
5.9	1037
8.1	110
9.2	442
11.9	175
13.1	140
14.9	363
15.3	632
15.6	177
17.3	545
17.9	465
18.4	237
19.7	105
20.5	130
20.8	315
21.2	188
22.1	127
23.2	405

10

20

【 0 0 9 5 】

【 表 2 0 - 2 】

24.1	103
25.0	167
25.3	322
26.7	108

図 2 1 に示される、式 I の化合物のトシル酸水和物形態 2 塩形態のスペクトル中に出現したピークのうち、下記の表 X V I は、下記の表 X V I に示される回折角および相対強度で 1 2 個の最も特徴的な吸収ピークを列挙している。表 X V I は、図 2 1 の X 線データから決定された、計算による格子面間隔も列挙する。表 X V I において、回折角は 2 シータ度 (° 2) で表され、対応する「 d 」間隔はオングストローム (Å) で、またシグナルの相対強度 (「 R I 」) は下記の表記で表される : S = 強、 M = 中、 W = 弱 ; V = 非常に、および D = 拡散。

30

【 0 0 9 6 】

【表 16】

表 XVI

回折角 ($^{\circ}2\theta, \pm 0.2$)	d 間隔 ($\text{\AA}, \pm 0.04$)	相対強度
5.7	15.49	M
5.9	14.97	VS
9.2	9.60	M
11.9	7.43	W
14.9	5.94	M
15.3	5.79	S
17.3	5.12	S
17.9	4.95	M
18.4	4.82	W
20.8	4.27	MB
23.2	3.83	M
25.3	3.52	MB

10

20

表 XVI に示される式 I の化合物の、トシル酸水和物形態 I 塩形態の特徴を示すピークの中で、8 個の最も特徴的なピークは、5.9、9.2、11.9、14.9、17.4、20.8、23.2、および 15.3 に等しい回折角 ($^{\circ}2\theta$) で出現するものであり、4 個の最も特徴的なピークは、5.9、9.2、11.9、および 14.9 に等しい回折角 ($^{\circ}2\theta$) で出現するものである。

【0097】

図 22 は、上述の手順により得られた、式 I の化合物のトシル酸水和物形態 2 塩形態の、DSC サーマグラムを示し、図 23 は、トシル酸水和物形態 2 塩の熱重量分析を示す。DSC 分析は、約 185 で単一の鮮明な融点を有する、水和しておりかつ溶媒和していないサンプルに一致している。TGA は、化合物の融点よりも低い温度では著しい重量損失を示さず、その後分解し、非溶媒和結晶性塩形態に一致している。

30

【0098】

(式 I の化合物のシュウ酸形態 I 塩形態の調製)

式 I の化合物の一定分量 (遊離塩基形態、11.0 g、21.1 mmol) を、エタノール 300 ml に懸濁した。懸濁液を 60 に加熱した。シュウ酸 (3.2 g、25.4 mmol、1.2 当量) を懸濁液に添加し、混合物を攪拌しながら 75 に加熱し、75 に 1 時間保持することにより、溶液を得た。溶液を、1 時間かけて 10 の温度に冷却し、固形分を沈殿させた。固形分を、真空濾過によって収集し、エタノールで洗浄し、100 の真空炉内で 5 時間乾燥した結果、白色の針状結晶が 9.0 g (69.6%) 得られた。

40

【0099】

式 I の化合物の、シュウ酸形態 I 塩形態の乾燥結晶を、上述の手順に従って、X 線粉末回折分光法 (図 24)、示差走査熱量測定 (図 25)、および熱重量分析 (図 26) によって分析した。

【0100】

シュウ酸形態 I 塩のサンプルで得られた、X 線粉末回折分光法 (図 24) は、表 XVI I に示される強度を有する下記の回折角で、吸収ピークを示す。

【0101】

50

【表 17】

表 XVII

ピーク位置 (2-シータ)	強度 (CPS)
6.8	2302
7.6	660
9.3	1094
11.3	107
13.7	153
14.9	1397
15.7	263
16.1	224
17.6	184
18.6	3801
19.4	214
19.9	130
21.5	262
22.3	300
22.7	454
24.7	150
25.4	111
26.0	216
26.7	742
27.7	354
28.5	161
29.8	140
33.6	195
34.2	376
37.5	215
37.8	184

10

20

図 2 4 に示されるスペクトルに出現したピークのうち、下記の表 X V I I I は、X 線粉末回折スペクトルの 1 2 個の最も特徴的な吸収ピークを列挙しており、回折角は、2 シータ度 (° 2) で表され、対応する「d」間隔はオングストローム (Å) で表され、またシグナルの相対強度 (「R I」) は、下記の表記で表される：S = 強、M = 中、W = 弱；V = 非常に、および D = 拡散。

30

【0102】

【表 18】

表 XVIII

回折角 ($^{\circ}2\theta, \pm 0.2$)	d 間隔 ($\text{\AA}, \pm 0.04$)	相対強度
6.8	12.99	VS
7.6	11.62	M
9.3	9.50	S
11.3	7.82	W
14.9	5.94	S
17.6	5.03	W
18.6	4.69	VS
19.4	4.57	W
19.9	4.46	W
22.7	3.91	WD
26.7	3.34	M
34.2	2.62	W

10

20

表 XVIII に示される式 I の化合物の、シュウ酸形態 I 塩の特徴を示すピークの中で、8 個の最も特徴的なピークは、6.8、7.6、9.3、14.9、18.6、22.7、26.7、および 34.2 に等しい回折角 ($^{\circ}2\theta$) で出現するものであり、4 個の最も特徴的なピークは、6.8、9.3、14.9、および 18.6 に等しい回折角 ($^{\circ}2\theta$) で出現するものである。

【0103】

図 25 は、上述の手順によって得られた、式 I の化合物のシュウ酸形態 I 塩形態の、DSC サーマグラムを示し、図 26 は、シュウ酸無水物形態 I 塩の熱重量分析を示す。DSC 分析は、シュウ酸無水物形態 I 塩が、25 から 85 の範囲にわたって脱溶媒和することを示す。TGA 分析は、材料が、この温度範囲にわたって 5% の重量損失を引き起こすことを示し、これは、結晶中に存在する式 I の化合物の量に対してメタノール溶媒和物が約 1 当量であることに相当する。

30

【0104】

上記にて調製された式 I の化合物の結晶性シュウ酸塩形態を、その光安定性について、ICH - 光安定性条件に従って調査した。1 サイクルの ICH 光安定性条件に曝された塩のサンプルは、著しい分解を全く示さなかった。

【図 2】

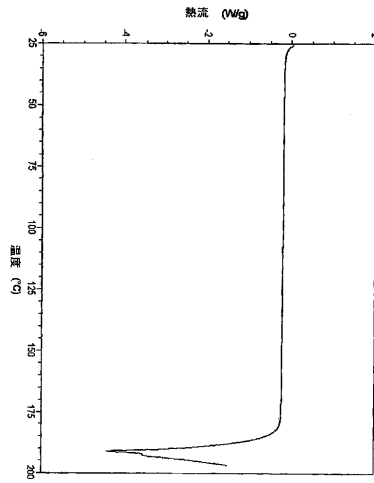


Figure 2
DSC

【図 1】

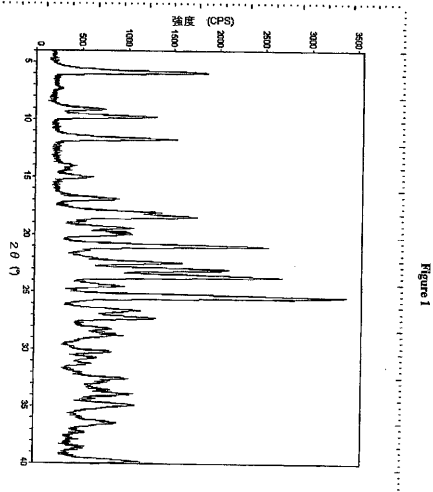


Figure 1

【図 4】

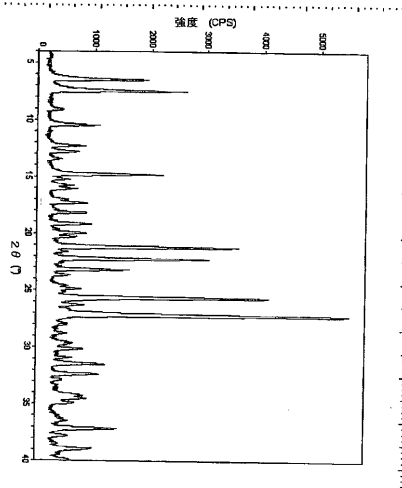


Figure 4

【図 3】

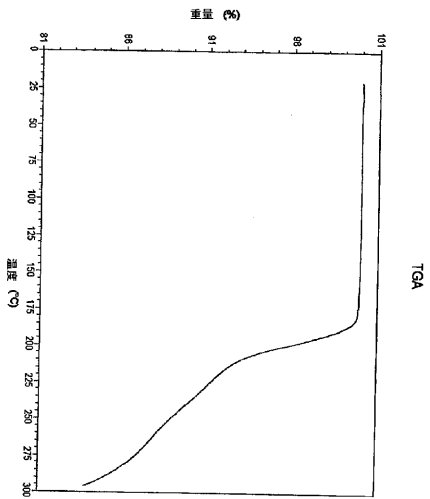


Figure 3

Figure 5a

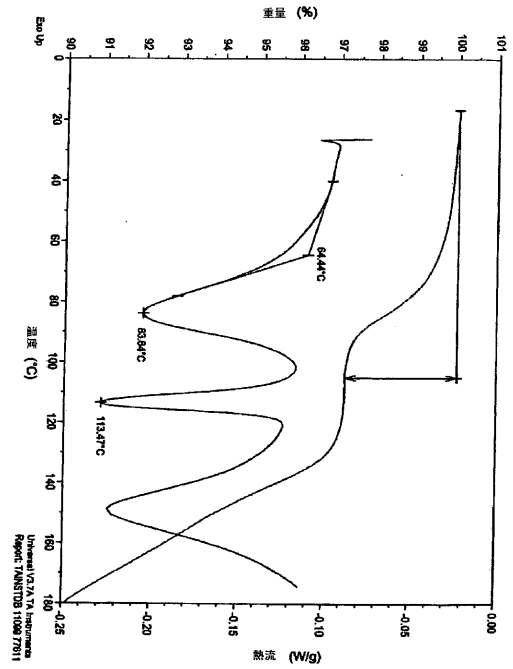


Figure 5a

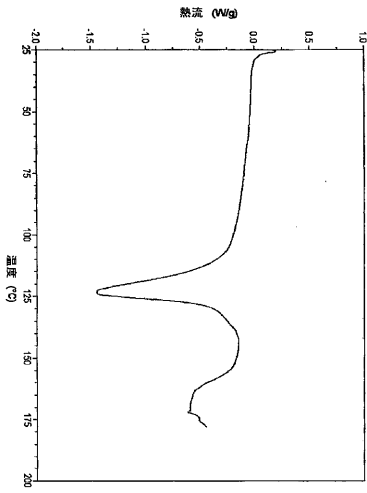
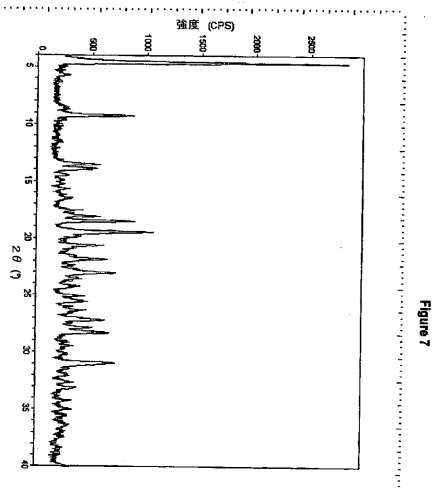
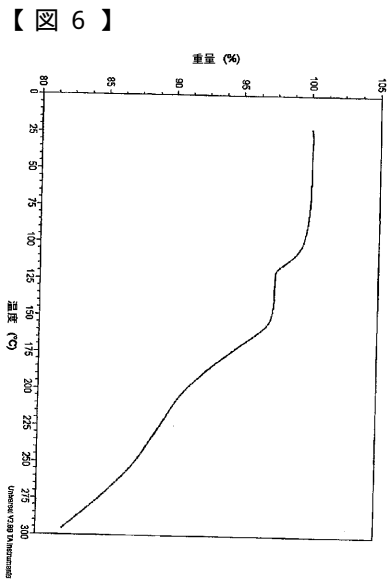


Figure 6



TGA



【 図 6 】

【図 8】

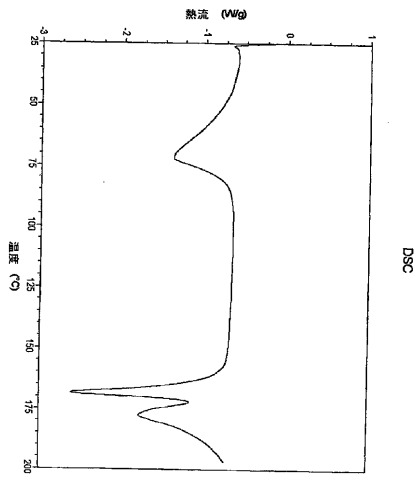


Figure 8

【図 9】

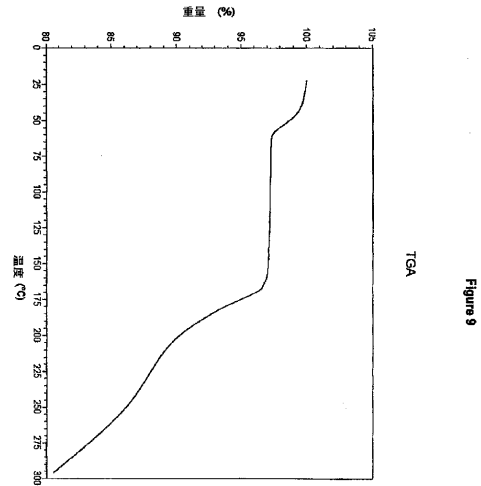
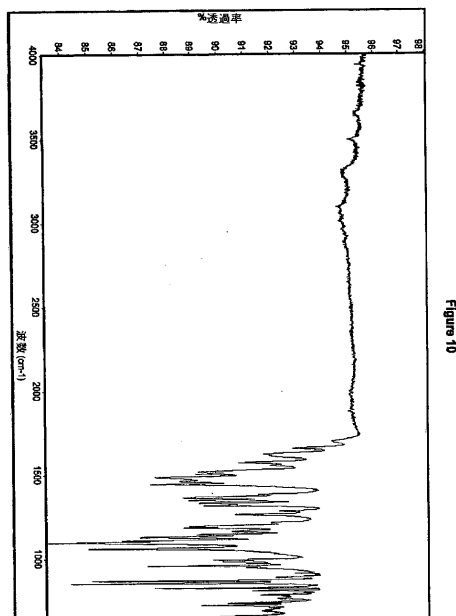
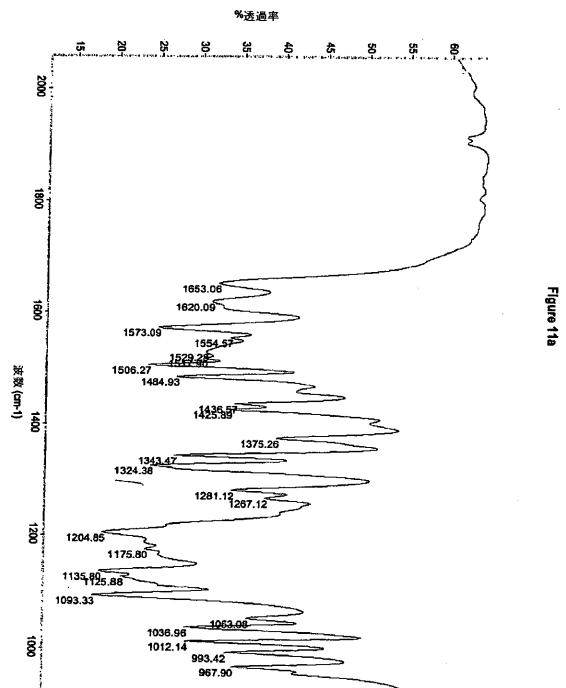


Figure 9

【図 10】



【図 11 a】



【図 11b】

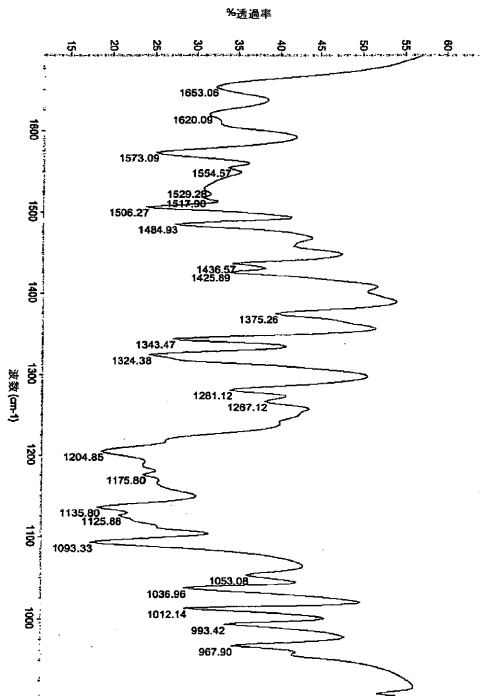


Figure 11b

【図 11c】

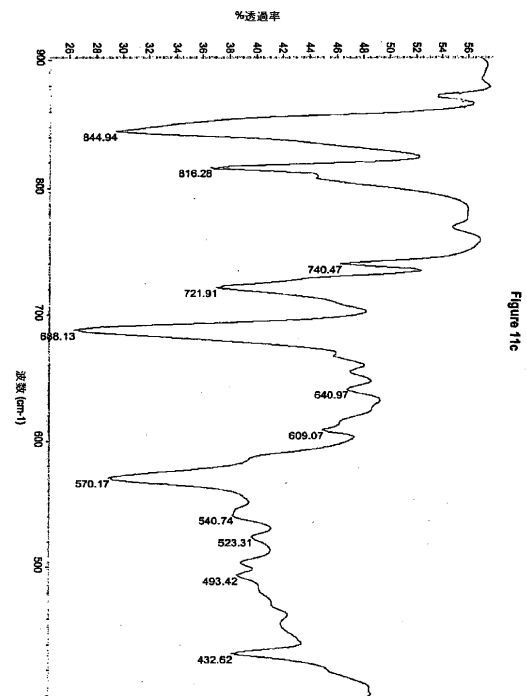


Figure 11c

【図 12】

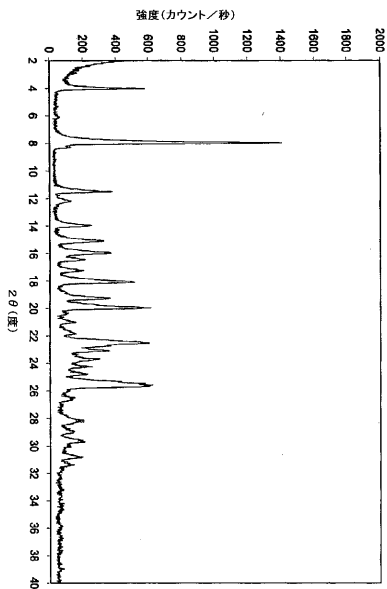


Figure 12

【図 13】

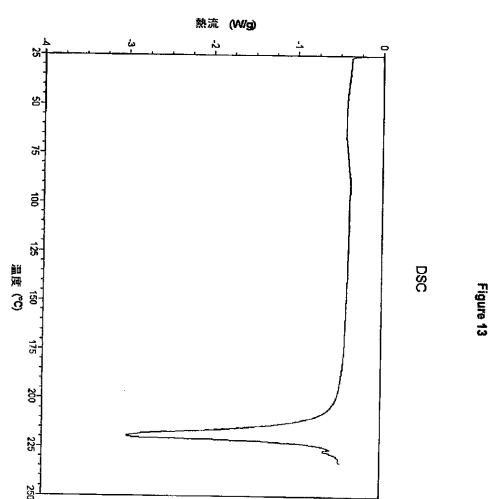


Figure 13

【図 14】

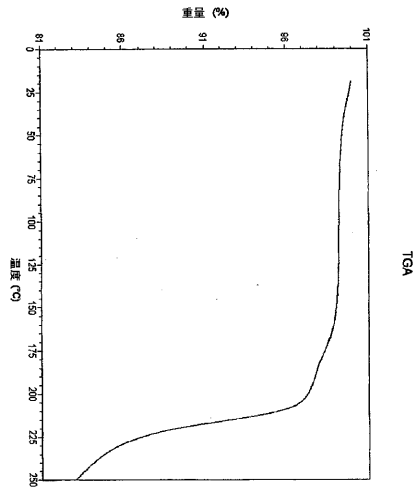


Figure 14

【図 15】

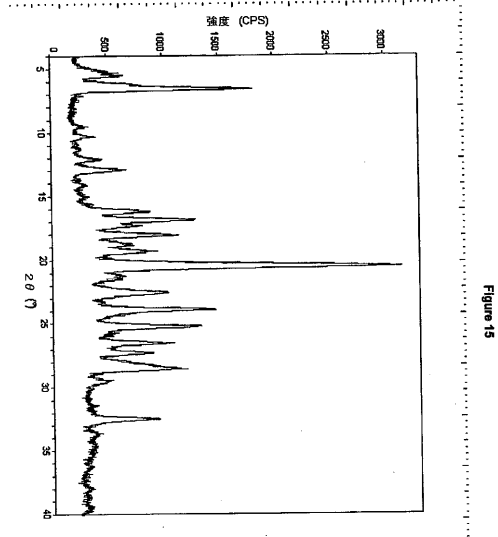


Figure 15

【図 16】

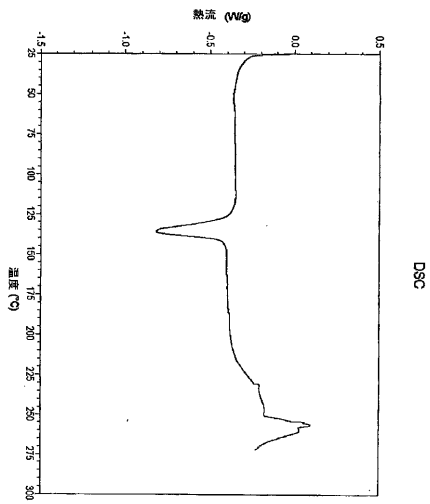


Figure 16

【図 17】

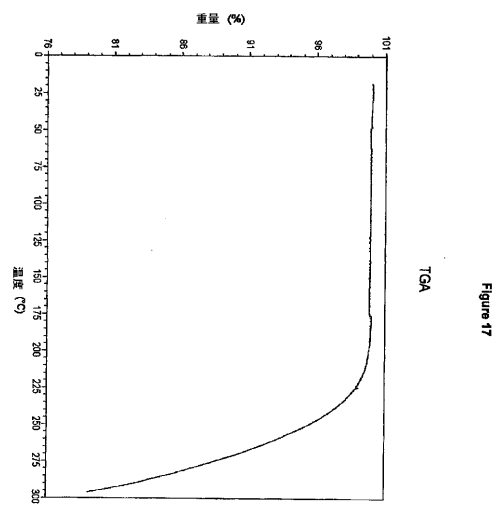


Figure 17

【図 19】

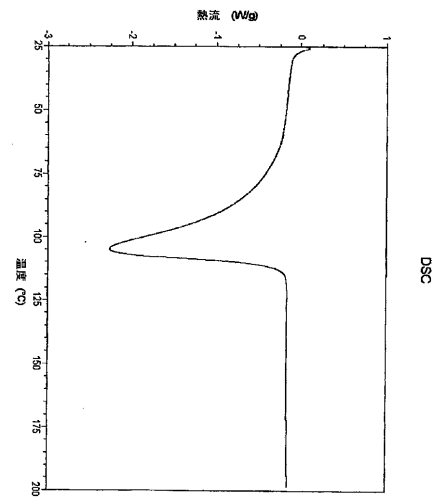


Figure 19

【図 18】

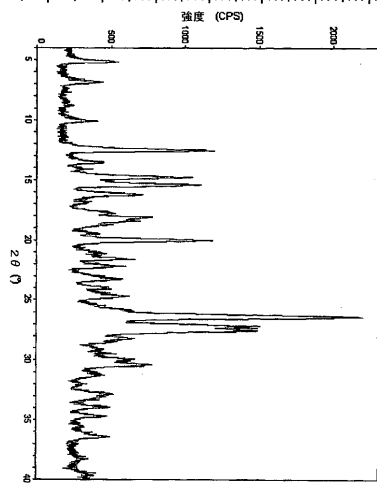


Figure 18

【図 21】

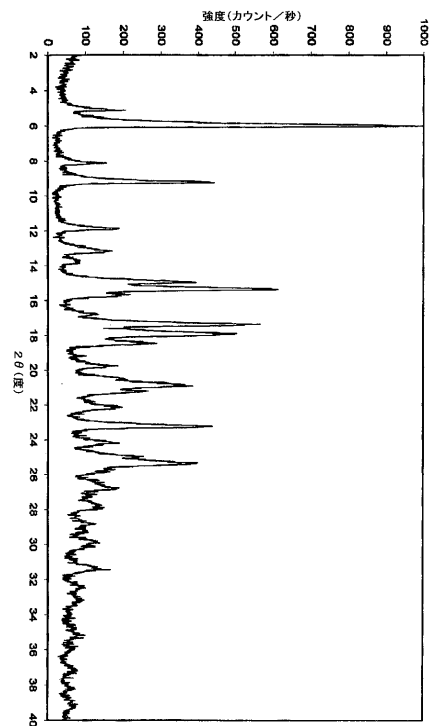


Figure 21

【図 20】

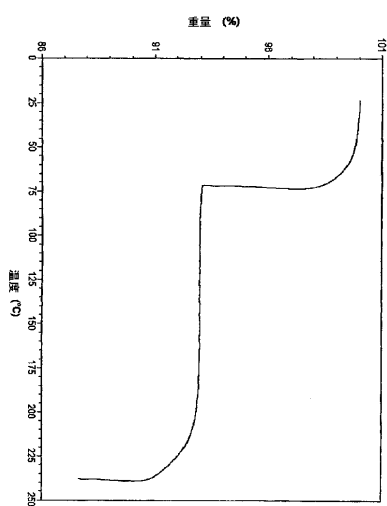
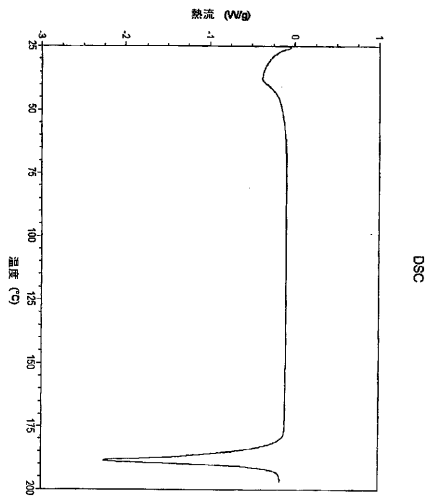
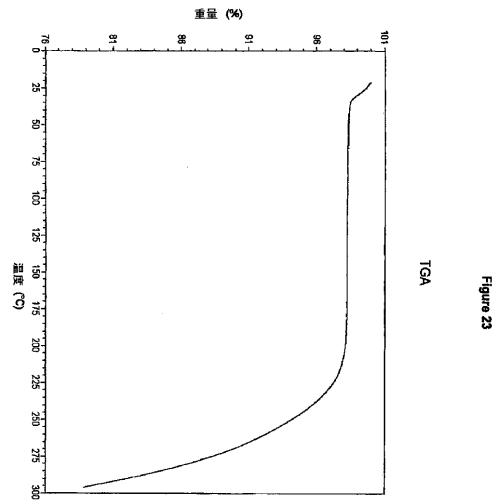


Figure 20

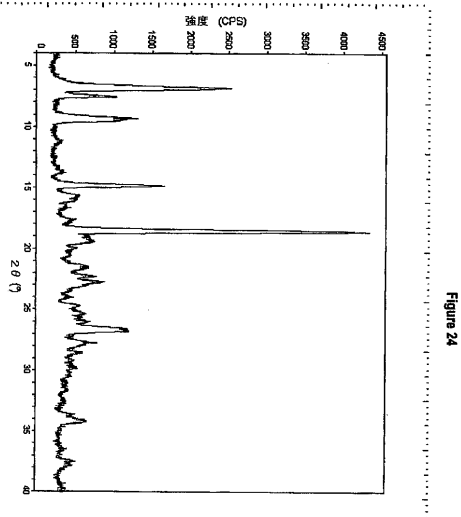
【図 2 2】



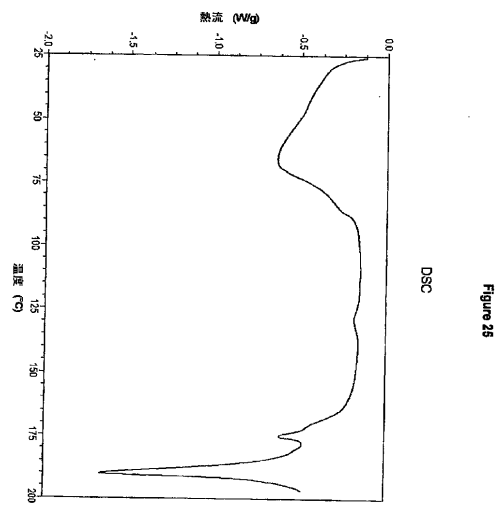
【図 2 3】



【図 2 4】



【図 2 5】



【図 26】

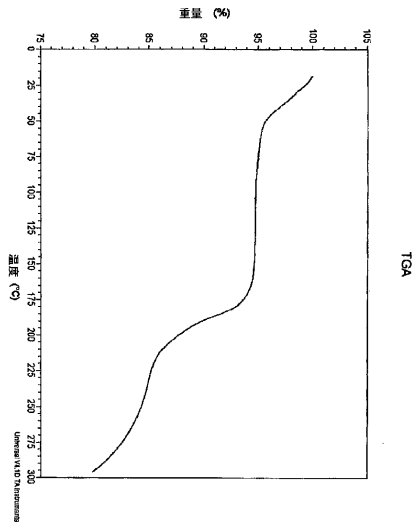


Figure 26

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/017848

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D413/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/116009 A (SCHERING CORP [US]; KUANG RONGZE [US]; BLYTHIN DAVID [US]; SHIH NENG-Y) 8 December 2005 (2005-12-08) cited in the application page 23, lines 21-31 page 147, formula 38 and compound no. 38-3 -----	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search 11 January 2008		Date of mailing of the International search report 21/01/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hass, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/017848

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005116009 A	08-12-2005	AR 055192 A1	08-08-2007
		AU 2005247906 A1	08-12-2005
		BR PI0511295 A	04-12-2007
		CA 2565599 A1	08-12-2005
		CN 1984901 A	20-06-2007
		EP 1758883 A1	07-03-2007
		KR 20070013306 A	30-01-2007
		US 2006106062 A1	18-05-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 チェン, シャオミン
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 9 0, ウエストフィールド, ウエストブルック
 ロード 5 0
 (72)発明者 チェン, シャオ
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 2 0, エジソン, ヒルウッド アベニュー 1 5
 (72)発明者 イン, チャンオー
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 3 9, ブレーンズボロ, マホガニー コート 1
 1
 (72)発明者 フー, シャオヨン
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 2 0, エジソン, オーガスタ アベニュー 1 8
 (72)発明者 ブライスン, デイビッド ジェイ.
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 0 6, ノース コールドウェル, マウンテン ア
 ベニュー 4 8 7
 (72)発明者 クアン, ロンツェ
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 1 2, グリーン ブルック, パーク アベニュー
 4
 (72)発明者 シュー, ホ - ジェーン
 アメリカ合衆国 ネバダ 8 9 0 4 4, ヘンダーソン, メリマク バレー 2 2 6 8
 (72)発明者 トルザスカ, スコット
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 6 9, ラリタン, レンツイ ロード 8
 (72)発明者 タン, チー - ワ
 シンガポール国 4 6 0 0 4 6, ベドク サウス アベニュー 3, ブロック 4 6, ナン
 バー 1 3 - 2 6 6
 (72)発明者 リオッタ, ビンセンツォ
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 2 8, グレン リッジ, アウトルック プレイス
 2 5
 (72)発明者 シャバニ, ザハール
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 8 2 8, バッド レーク, キングス ビレッジ 2
 3 7, ビルディング キュー

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC52 DD14 EE01
 4C086 AA02 AA03 BC69 GA07 GA09 GA14 GA15 MA01 MA04 NA03
 NA20 ZA59 ZA60 ZB11 ZC20

(54)【発明の名称】 5 - (1 (S) - アミノ - 2 - ヒドロキシエチル) - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) -
 メチル] - 2 - [8 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 - キノリン] - 4 - オキサゾ
 ールカルボキサミドの塩